

Année 1964 - N° 80

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PINÉALOMES A FORME D'INSUFFISANCE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE CHEZ L'ENFANT

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 27 mai 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAGARDE Jacques

Externe des Hôpitaux de Lyon

Attesté de Pédiatrie et de Puériculture

né le 27 mars 1936

à LYON (3°)

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, rue François-Garcin - LYON (3°)

1964

Année 1964 - N° 80

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES PINÉALOMES A FORME D'INSUFFISANCE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE CHEZ L'ENFANT

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 27 mai 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

LAGARDE Jacques

Externe des Hôpitaux de Lyon

Attesté de Pédiatrie et de Puériculture

né le 27 mars 1936

à LYON (3°)

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, rue François-Garcin - LYON (3°)

1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires:

M. LEPINE J.: Membre de l'Institut.

M. HERMANN H. : Correspondant de l'Institut. Doyen: J.-F. CIER.

Assesseurs: MM. M. LEVRAT
L. REVOL

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique urologique.
PONTHUS(détaché à Beyrouth)	Physique biologique.
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique & hygiène mentale.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie.
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B.
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B.
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires.
CROIZAT	Clinique médicale C.
ENSELME	Chimie biologique et médicale.
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A.
REVOL	Pharmacie galénique.
POLLOSSON	Clinique gynécologique.
PIGEAUD	Clinique obstétricale.
BOURRET	Médecine du Travail.
LEVRAT	Clinique médicale A.
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale.
NETIEN	Botanique et cryptogamie.
BERTRAND	Clinique chirurgicale C.
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique.
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie.
ROCHE	Médecine légale et déontologie.
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie.
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique.
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie.
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie.
CREYSSEL	Chaire de clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie.
DARGENT	Clinique carcinologique.

MM. GUICHARD	Anatomie pathologique.
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale.
LATARJET	Anatomie.
PEYCELON	Pathologie chirurgicale.
GIRARD Marcel	Thérapeutique.
VACHON	Pathologie médicale.
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires.
PAPILLON	Radiologie.
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie, écologie sociale.
MONNET	Bactériologie.
BANSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales.
CHATONNET	Physiologie B.
GUINET	Clinique endocrinologique.
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique.
FREIDEL	Clinique stomatologique.
MARION Joseph	Clinique de chirurgie & Orthopédie infantiles.
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique.
DUMONT Louis	Histologie et embryologie.
PERROT	Chimie.
CIER J.-F.	Physiologie A.
PERRIN Jean	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque.
X.....	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
X.....	Biologie médicale et pharmacodynamie.

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine.
BERTOYE	Bactériologie.
MANSUY	Neuro-Chirurgie.
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique.
SARROUY	Clinique de pédiatrie.
LACROIX	Hygiène et clinique des maladies des pays chauds.
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique.
LECUIRE	Neuro-chirurgie.
REVOL	Médecine générale.
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale.
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie.

Professeurs sans Chaire

ROMAN	Parasitologie.
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique.

Maître de Conférences Agrégés titulaires

MM.	
CREYSSSEL Roger	Chimie biologique.
THIVOLET	Hygiène.
GARIN	Parasitologie.
FINET	Electro-radiologie.
ODDOUX	Botanique et cryptogamie.
de SOLLIERS	Chimie analytique.
TOLOT	Médecine du travail.
DESPIERRES	Médecine générale.
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie.
DESCOTES	Chirurgie générale.
JOUVET	Pathologie expérimentale.
PEYRIN	Physique biologique.
TOMMASI	Anatomie pathologique.
BUFFARD	Electro-radiologie.
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique.
de MOURGUES F.	Stomatologie.
NAUSSAC	Maladies infectieuses.
REBOUILLAT	Chirurgie générale.
ROMAGNY	Pédiatrie.
DELAHAYE J.P.	Médecine générale.
DELEUZE	Anesthésiologie.
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique.
MICHEL	Anesthésiologie.
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture.
MICHOULIER	Chirurgie générale.
COLOMB	Dermatologie.
LAMBERT	Médecine générale.
FRIES	Médecine générale.
GILLY	Pédiatrie.

Maîtres de Conférences Agrégés stagiaires

MM.	DUROUX	Anatomie.
	BRETTE	Thérapeutique.
	BOUCHET	Anatomie
	FAVRE-GILLY	Hématologie.
	GIROD	Histologie et embryologie.
	GRAS	Chimie biologique.
	MALLEIN	Chimie analytique.
	RIFFAT	Hygiène.
	FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie.
	FLANDROIS	Physiologie.
	VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie.

Agrégés en Exercice

BURTHIAULT	Obstétrique.
GIGNOUX	Oto-rhino-laryngologie.
GUILLEMIN	Chirurgie générale.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553421_0001

MM. JAUBERT de BEAUJEU	Chirurgie générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
PLAUCHU	Médecine générale.
PONT	Médecine générale.
SAUTOT	Chirurgie générale.
TRAEGER	Médecine générale.
VIGNON	Médecine générale.
BONAMOUR	Ophtalmologie.
COLIN	Médecine légale.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
DEVIC	Médecine générale.
DUMONT Martial	Obstétrique.
DURAND	Urologie.
FRANCILLON	Chirurgie générale.
SAUBIER	Chirurgie générale.
SCHOTT	Neuro-psychiatrie.
ALLEGRE	Neuro-chirurgie.
CHASSARD	Electro-radiologie.
FAYSSÉ	Orthopédie.
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie.
GARDE	Médecine générale.
HUGONNIER	Ophtalmologie.
KALB	Pneumo-phtisiologie.
LARBRE	Médecine générale.
MARET	Chirurgie générale.
MORNEX	Médecine générale.
NORMAND	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
BETHENOD	Pédiatrie et puériculture.
DUMAS	Stomatologie.
GARMIER	Obstétrique.
NOEL	Médecine générale.
ROBERT	Médecine générale.
SCHNEPP	Orthopédie.

EXAMINATEURS DE LA THESE:

Président: M. le Professeur MONNET
M. le Professeur LARBRE
M. le Professeur FRANCOIS
M. le Professeur BETHENOD

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent dans ce travail ,
l'expression de ma gratitude devant
les sacrifices qu'ils se sont imposés
pour moi, et de ma profonde affection.

A MA SOEUR

A MES BEAUX-PARENTS

A MES BEAUX-FRERES ET A MA BELLE-SOEUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MA FEMME

A MON FILS

A LA MEMOIRE

DE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNHEIM

Peu de temps avant sa mort rapide, il nous avait accordé l'insigne honneur d'être notre Président de thèse.

Nous n'oublierons jamais sa bienveillance et son sens profond de l'humain, qui, alliés à ses remarquables qualités de clinicien, faisaient de lui un Maître prestigieux que nous regrettons tous.



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MONNET

La rigueur de son raisonnement, son souci permanent d'objectivité et de précision, s'appuyant sur une exceptionnelle puissance de travail, nous ont fait apprécier son esprit hautement scientifique.

Nous sommes heureux de lui dire toute notre reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé LARBRE

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Nous admirons l'étendue de ses connaissances et sa clarté de pensée et d'exposition. Nous avons toujours trouvé auprès de lui, un accueil compréhensif et une aide précieuse.

Nous l'en remercions, et l'assurons de notre profonde gratitude et de notre attachement respectueux.

Monsieur le Professeur Agrégé FRANCOIS

Nous l'admirons pour son dynamisme, son intelligence toujours en éveil, sa curiosité et son enthousiasme pour tout ce qui a trait à la pédiatrie, et pour la ferveur avec laquelle il sait faire profiter de ses connaissances, ceux qui l'entourent.

Monsieur le Professeur Agrégé BETHENOD

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'honneur qu'il nous a fait, en acceptant de juger cette thèse.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur DESPIERRES

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur BERNHEIM

Monsieur le Professeur MOUNIER-KUHN

Monsieur le Professeur MONNET

A TOUS MES CAMARADES DE FACULTE ET D'EXTERNAT



INTRODUCTION

Le sujet de cette étude nous a été confié par Monsieur le Docteur LARBRE, à l'occasion de l'observation, au cours d'un semestre d'externat à la Clinique Médicale Infantile (Professeur M. BERNHEIM), d'un enfant de 14 ans, hospitalisé pour un syndrome d'hypertension intracrânienne d'une part et pour un déficit polyendocrinien d'autre part.

Le bilan neurologique et endocrinien très complet qui fut pratiqué chez ce malade, nous interdisait de faire entrer la maladie en face de laquelle nous nous trouvions, dans le cadre des tumeurs cérébrales habituelles de l'enfant. C'est ainsi que la précision de l'ensemble de la symptomatologie endocrinienne, son caractère apparemment schématique d'insuffisance panhypophysaire acquise évoquèrent immédiatement en nous le diagnostic de crâniopharyngiome, et à un degré moindre, celui de tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire. Mais nous dûmes bientôt abandonner toute idée d'un tel diagnostic; car si les signes classiques d'hypertension intra-crânienne furent retrouvés à la radiologie, l'absence de modification de la selle turcique et l'absence de calcification hypophysaire, d'une part et l'absence de toute altération du champ visuel d'autre part, constituaient des arguments de poids contre une telle localisation.

Une nouvelle orientation de nos recherches nous fit en définitive porter le diagnostic de "tumeur épiphysaire". Ce diagnostic de présomption, basé sur des arguments cliniques et radiologiques, fut confirmé par les résultats de l'exploration chirurgicale, réalisée par Monsieur le Professeur WERTHEIMER.

C'est moins la rareté des cas de "tumeur pinéale", qui représentent en définitive une faible proportion des tumeurs cérébrales de l'enfant, que les particularités de la symptomatologie endocrinienne rencontrée dans notre observation personnelle qui motiva un tel sujet d'étude. Celle-ci aura pour but d'être essentiellement clinique, et nous la limiterons au maximum, aux "tumeurs pinéales à forme d'insuffisance antéhypophysaire".

Mais les "tumeurs pinéales", au sens large du terme, forment un groupe vaste, où se mêlent les tumeurs "proprement épiphysaires", c'est-à-dire celles dont la structure histologique reproduit au moins en partie la structure de l'épiphyse, et les tumeurs "para épiphysaires", c'est-à-dire celles dont la structure histologique diffère entièrement de la structure de l'épiphyse. Nous reviendrons dans un chapitre ultérieur à cette classification. Mais nous préciserons de suite que seul, le premier groupe présente un intérêt physio-pathologique, car il est le seul, de par sa constitution histologique même, à posséder éventuellement un potentiel endocrinien. KRABE en 1916 a proposé le terme de "PINEALOME" pour désigner cette variété de tumeur. Depuis, le nom a fait fortune, et il en résulte une certaine confusion. Certains biologistes comme D. RUSSEL (1943) emploient ce terme pour désigner les tumeurs pinéales bien identifiées, alors que les cliniciens, moins éclectiques, l'emploient souvent comme synonyme de "tumeur de la région pinéale", suivant en cela la proposition de CUSHING qui écrivait en 1932: "Du point de vue chirurgical, il semble préférable de caractériser par le terme de "Pinéalome", une localisation anatomique plutôt que de lui faire désigner une tumeur quelconque".

Pour ce qui concerne notre cas personnel, nous ne pouvons faire état de la nature histologique de la tumeur, la biopsie ayant été considérée comme un geste dangereux par les chirurgiens, en l'absence d'exérèse possible. Nous placerons donc notre observation dans le cadre de la définition "anatomo-chirurgicale" des

pinéalomes (tumeurs de la région pinéale), pour engager la discussion dans celui de la définition histo-pathologique. En effet, seules les tumeurs pinéales (ou pinéalomes vrais) reproduisant l'histologie de la glande, peuvent éventuellement être tenues pour responsables d'un antagonisme endocrinien épiphyso-hypophysaire "déséquilibré" au profit de l'épiphyse.

Le caractère isolé de notre observation était un autre obstacle à la réalisation de cette thèse, cependant justifiée par l'extrême rareté de l'aspect clinique que nous avons rencontré. Nous essayâmes d'y remédier en dépouillant le maximum de publications ayant trait aux "tumeurs épiphysaires" à forme d'insuffisance anté-hypophysaire chez l'enfant, mais aussi chez l'adolescent et chez l'adulte jeune. Malgré leur nombre restreint, nous n'avons nullement la prétention d'avoir collectionné la totalité des cas publiés, qui peuvent être évalués à une trentaine environ. De plus, une seule observation privilégiée était complète d'emblée (observation N°I) . Les autres n'étaient que relatées à l'intérieur d'études générales, et de ce fait, étaient fragmentaires ou résumées à l'excès. Plus fréquemment, nous avons rencontré des publications de pinéalomes où il était fait mention d'une insuffisance génitale isolée... Nous leur avons consacré un chapitre spécial et nous avons essayé d'étudier dans quelle mesure, cette insuffisance endocrinienne isolée pouvait être rattachée aux cas précédents.

Il faut enfin signaler que si les observations de "pinéalome à forme d'insuffisance anté-hypophysaire" restent rares, leur étude revêt cependant un triple intérêt:

1) Un intérêt physiopathologique.

Ces tumeurs sont-elles sécrétantes ? et dans cette hypothèse, leurs hormones sont-elles antagonistes des hormones hypophysaires ?.... Ou bien, la pathogénie de ce syndrome peut-elle s'expliquer par un

simple envahissement tumoral, avec destruction des éléments nobles de la région diencéphalo-hypophysaire ?

2) Un intérêt diagnostic.

En effet, la rareté de l'insuffisance hypophysaire, si on la rapporte à l'ensemble des cas connus des tumeurs épiphysaires, fait que ce dernier syndrome, est incapable à lui seul de mettre le clinicien sur la voie du diagnostic.

3) Un intérêt clinique enfin,

parce qu'il existe d'importantes sources d'erreurs pour le clinicien lorsque ce dernier se trouve en présence d'un tel syndrome, qui évoque avant tout le diagnostic de "tumeur hypophysaire" véritable, comme le crânio-pharyngiome ou même l'adénome chromophobe dont la fréquence chez l'enfant est beaucoup plus importante.

C'est pourquoi, devant un tel état de souffrance cérébrale diffuse, accompagné d'un syndrome d'hypopituitarisme global, le diagnostic de "tumeur pinéale" est le plus souvent un diagnostic chirurgical.

La confrontation de notre observation personnelle, avec celles que nous avons pu recueillir dans la littérature, nous permettra de dégager l'aspect actuel des "pinéalomes" chez l'enfant, aspect qui reste redoutable, malgré les progrès de la chirurgie, de l'endocrinologie, et de la radiothérapie.

HISTORIQUE

Plus de deux millénaires se sont écoulés depuis la découverte de l'épiphyse. Cependant, les controverses concernant le rôle de cet organe ont continué au cours des siècles, et actuellement malgré les très nombreux travaux qui lui sont consacrés, son rôle reste encore obscur.

Des savants de disciplines diverses: philosophes, zoologistes et médecins se sont tour à tour penchés sur ce problème.

C'est ainsi que, d'abord interprétée comme un ganglion lymphatique par GALIEN, on lui attribue ultérieurement les fonctions les plus différentes et les plus fantaisistes: sphincter régulateur du liquide céphalo-rachidien pour MAGENDIE, siège de l'âme pour DESCARTES, organe vestigial rudimentaire pour les zoologistes.

Dans sa thèse en 1887, PENTOUREAU démontra la coexistence chez certaines espèces animales, du trou pariétal et du reliquat épiphysaire; d'où est induite sa conclusion, que l'oeil pinéal des sauriens et l'épiphyse des vertébrés, sont deux organes de formation distincte quoique voisine. KOELLIKER en 1896 a décrit la glande pinéale comme étant formée d'un tissu adénoïde; et récemment enfin GLADSTONE et WAKELY ont en 1940 remis en honneur, l'ancienne théorie de l'épiphyse, vestige oculaire.

Mais ce sont surtout les potentialités tumorales de cet organe, qui attirent sur lui l'attention des médecins. Le premier cas de tumeur épiphysaire semble avoir été décrit en 1800 par BLANC.

Les publications suivantes, tout en révélant peu à peu les différents symptômes des tumeurs pinéales, n'apportèrent aucune description clinique d'ensemble. Mais à la suite de la symptomatologie neurologique retrouvée dans les différents cas de tumeur épiphysaire alors diagnostiqués, on mit bientôt en évidence l'existence de signes endocriniens: MASSOT le premier en 1872 signale l'installation fréquente d'une polydypsie. En 1896, GUTZEIT fut le premier à montrer l'existence de troubles de la croissance.

Au début du XX^e siècle, l'étude des tumeurs épiphysaires connaît un regain d'actualité, avec la première description en 1910 par PELLIZZI, de tumeur épiphysaire associée à un syndrome de macrogénitosomie précoce. VON-PUSSEP en 1914, réussit la première extirpation de la tumeur. Pierre GABRIELLE, dans sa thèse en 1936 établit la première mise au point française. Ses statistiques portent sur 104 observations de tumeur pinéale relevées dans la littérature.

Ainsi, considérées d'abord uniquement comme des tumeurs intra-crâniennes, les tumeurs épiphysaires ont vu mettre en évidence progressivement leurs aspects endocriniens variés, dont l'étude présente actuellement le plus d'intérêt. En effet, ils ont bénéficié, surtout depuis la dernière décade, de quatre ordres de travaux:

a) Les recherches sur la physiologie épiphysaire, qui, contrairement à ce que l'on avait pensé jusqu'à ces derniers temps, semblent prouver l'existence d'une fonction endocrine attachée à l'épiphyse.

b) Les recherches sur la physiologie hypophysaire, avec les nombreuses explorations biologiques qu'elles ont récemment introduites en clinique.

c) Les progrès de la neuro-chirurgie et des nouvelles techniques de radiothérapie.

d) Enfin, d'intérêt certain quoique moins immédiat, les travaux histologiques et embryologiques s'efforçant de préciser l'histogénèse de ces diverses tumeurs pinéales.

PLAN DE NOTRE ETUDE

- I - L'épiphyse: rappel anatomique, embryologique et histologique.
- II - Observation de l'enfant H... Gilbert, hospitalisé de Janvier à Mars 1962 à l'Hôpital Edouard HERRIOT à LYON (Service du Professeur BERNHEIM).
- III - Rappel général, concernant les tumeurs épiphysaires.
 Nous discuterons en particulier :
 - a) de leur fréquence.
 - b) des types anatomiques observés.
 - c) de la symptomatologie habituelle des "PINEALOMES", en ayant soin de séparer:
 - 1) la symptomatologie tumorale.
 - 2) la symptomatologie endocrinienne avec (diabète insipide (syndrome de macrogénitosomie précoce.
- IV - Les "pinéalomes" à forme d'insuffisance anté-hypophysaire.
 - A) Description clinique:
 - a) des formes globales
 - b) des formes dissociées.
 - B) Essais d'interprétation.
 - Rappel de la physiologie épiphysaire
 - Hypothèses:
 - 1) syndrome épiphysaire
 - 2) syndrome diencéphalohypophysaire.
 - C) Le diagnostic:
 - a) Diagnostic positif
 - 1)- arguments cliniques.
 - 2)- arguments radiologiques.
 - 3)- arguments biologiques.
 - b) Diagnostic différentiel
 - le crâniopharyngiome.
 - les autres tumeurs hypophysaires.

D) L'évolution

E) Le traitement.

V - Conclusion.

LA GLANDE PINEALE

RAPPEL ANATOMIQUE

Anatomiquement, c'est un petit organe impair et médian, qui a la forme d'une pigne de pin, d'un cône, d'où le terme de "conarium" des anciens auteurs. Elle se situe au-dessous du bourrelet du corps calleux, entre les deux tubercules quadrijumeaux antérieurs, relais sur les voies optiques, qui lui forment une sorte de gouttière: "le lit de la glande pinéale". Au-dessous de l'épiphyse, se trouvent les veines de GALIEN et l'abouchement de l'aqueduc de SYLVIUS dans le 3^o ventricule. Ces derniers rapports anatomiques nous permettent de comprendre la fréquence et la précocité des signes d'hypertension intra-crânienne lors de l'envahissement tumoral de la glande.

L'épiphyse comprend: un corps, une base antérieure, un sommet postérieur. Elle est reliée au cerveau par des pédoncules, au nombre de six; trois de chaque côté: pédoncules antérieurs, moyens et postérieurs. Ces pédoncules peuvent être calcifiés, surtout les pédoncules antérieurs (Mlle LUDWIG M.)

RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE

La glande pinéale a été étudiée par CAJAL (1895) , ACHUCARRO (1913), KRABE (1916-1926) et surtout par DEL RIO HORTEGA.

FELD dans sa thèse (1944) a fait une revue de la question et distingue:

A) une évolution prénatale :

La première ébauche de l'épiphyse est retrouvée par KRABE au début du 2^o mois de la vie intra-utérine. La structure en est compacte. Les cellules sont uniformément rondes, constituées par un mince

manchon protoplasmique entourant un noyau sphérique (BAILEY les a comparées aux spongioblastes). Ce proparenchyme pinéal ne présente ni texture glandulaire, ni vaisseaux sanguins.

Au sixième mois, apparaît une structure en "mosaïque" (GLOBUS et SILBERT). Deux événements nouveaux se présentent alors:

1) La différenciation des cellules en deux types distincts:

- Petites cellules rondes à noyau sombre, analogues aux lymphocytes et disposées en cordons.

- Grandes cellules à noyau sphérique et clair, rappelant les cellules mésenchymateuses de type adulte.

2) Une importante pénétration vasculaire de zones claires, suggérant une activité glandulaire probable.

Puis cet aspect "en mosaïque" s'accroît et est au maximum caractéristique vers 8 mois $\frac{1}{2}$.

B) une évolution post-natale :

Du 3^o au 9^o mois, la structure en mosaïque se disloque.

Entre dix huit mois et 2 ans, la glande évolue vers le type adulte, et à 5 ans les dimensions de l'organe adulte sont atteintes.

A huit ans, l'épiphyse a franchi le cap de la maturité. La glande pinéale adulte est entourée d'une gaine conjonctive dépendant de la pie-mère. De la face interne de cette gaine émanent de grosses cloisons conjonctivo-vasculaires qui isolent une série de follicules avec :

1) Des cellules névrogliques polyédriques ou fusiformes.

2) Des éléments épithéliaux spécifiques ou pinéocytes; ce sont des cellules globuleuses, souvent chargées de pigments.

3) Des mélanocytes.

4) Des concrétions calcaires, "calculs pinéaux" à substratum anatomique : le nucléole d'une cellule dégénérée.

Ce dépôt calcaire est caractéristique de l'évolution normale de la glande pinéale. Les concrétions calcaires peuvent conglomérer pour former des corpuscules polycycliques visibles sur les radiographies.

Le trait histologique important de l'épiphyse est donc la formation précoce de calcifications, dès l'âge de sept à dix ans.

DELMAS-MARSALET a établi en 1930 une procédure géométrique de repérage radiologique des calcifications de la glande pinéale normale.

La détection de cette dernière sur les clichés de profil s'effectue en unissant par un trait, le bregma ou suture antérieure, au lambda ou suture postérieure des os de la voûte crânienne. On joint le milieu du trait obtenu à la projection du conduit auditif externe. La glande pinéale normale se situe 3 à 4 mm en avant du milieu de ce dernier segment. Les variations physiologiques se font dans un cercle de 1 cm de diamètre.

Sur les clichés de face, les auteurs proposent de réunir la pointe des deux apophyses mastoïdes. Du milieu du segment ainsi tracé, on élève une perpendiculaire qui doit passer par la glande pinéale.

LUDWIG M., dans sa thèse (1958) consacrée aux calcifications pinéales, prétend que ces procédés de localisation sont très exacts à condition de vérifier rigoureusement le parallélisme entre la plaque radiologique et le plan sagittal du crâne dans les clichés de profil, et son plan transversal dans les clichés de face.

Toujours pour le même auteur, la taille des calcifications pinéales "physiologiques" ainsi retrouvées peut être celle d'une petite tête d'épingle ou d'un poids. Mais le diamètre de la calcification reste inférieur à 7 mm: un diamètre supérieur étant

le fait d'un envahissement tumoral de la glande. Les pinéalomes se traduiraient ainsi volontiers, par une calcification franche, volumineuse, à contours irréguliers et imprécis, et occupant la zone de projection épiphysaire sur les clichés, en la dépassant.

Ces calcifications pinéales d'autre part, peuvent être, uniques ou en ilôts, et il ne faut pas alors les confondre avec les calcifications des plexus choroïdes, de topographie voisine mais un peu plus postérieure sur les clichés de profil, et qui se projettent latéralement et symétriquement au dessus des orbites, dans les clichés de face. Enfin, les calcifications pinéales et choroïdiennes peuvent être associées sans que l'on se trouve pour celà en présence d'une maladie de FAHR ou calcinose cérébrale.

L'intérêt clinique de ces calcifications est aussi de contribuer à la localisation des néoformations cérébrales qui vont les déplacer de leur situation normale. Encore, ce dernier caractère est-il d'intérêt limité, car l'épiphyse est un organe peu mobile, lié aux formations du 3^e ventricule et par conséquent aux éléments de la base du crâne: il lui est de ce fait plus facile de se laisser repousser en dehors de la ligne médiane, que dans un plan sagittal (DELMAS-MARSALET).

Signalons pour clore ce chapitre histologique, que le caractère endocrinien du parenchyme pinéal est à prévoir, d'après la topographie des pinéocytes par rapport aux capillaires et la richesse de la vascularisation d'une part, et d'après les multiples aspects cytologiques indiquant un processus sécréteur d'autre part: inclusions lipidiques, colloïde, mitochondries....

En utilisant le microscope électronique, ST.M. MILCOU a récemment trouvé sur des sections ultra-fines d'épiphyses de rat, de lapin et de cobaye, la présence de formations osmiophiles qui apparaissent élaborées à l'intérieur des cellules, et qui seraient retrouvées soit dans les formations cytoplasmiques, soit dans les

espaces inter-cellulaires, sous forme de fines granulations . Ces granulations, retrouvées par PELLEGRINO, DE IRALDI et DE ROBERTIS, sont expulsées sous l'influence de la réserpine. Les auteurs précités considèrent qu'il pourrait s'agir d'amines biogènes voisines de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine.

Quoiqu'il en soit, l'ensemble des constatations histologiques apporte une forte présomption en faveur d'un rôle endocrinien de l'épiphyse.

OBSERVATION D'UN CAS DE PINEALOME SE TRADUISANT CLINIQUEMENT
PAR UN SYNDROME D'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE GLOBALE
(Service du Pr BERNHEIM-Pav.S.Hôpital Edouard Herriot)

OBSERVATION N° G. 5906

Il s'agit du jeune Gilbert H..., né le 1er Septembre 1947.

Il est l'ainé de 4 enfants, et aucun antécédent héréditaire ou collatéral n'est retrouvé.

Antécédents personnels : 2 opérations ont été pratiquées à l'âge de 11 et 12 ans pour une ectopie des deux testicules. Nous ne possédons, hélas, pas d'autres informations concernant cette dernière affection.

L'enfant est âgé de 14 ans et 5 mois lors de son hospitalisation, le 18 Janvier 1962.

L'interrogatoire met d'abord en évidence une polyurie avec polydypsie, dont l'apparition remonte à 1 an environ. C'est là le 1er trouble retrouvé. L'enfant urine en moyenne 2 L 5 à 3 L par 24 heures et se lève plusieurs fois la nuit. Les urines sont claires et la restriction liquidienne est très difficilement supportée (lèvres sèches-soif intense-malaise).

L'enfant présente en outre, un arrêt de la croissance stature-pondérale que l'interrogatoire fait remonter à environ un an. En effet, lors de l'hospitalisation, la taille à 1,52 m, et le poids à 40 Kg, stationnaires depuis un an, correspondent à ceux d'un enfant de 13 ans et demi.

Enfin, 6 mois avant son hospitalisation, l'enfant s'est mis à présenter des modifications caractérielles avec surtout , apathie assez intense. Des céphalées ont également été notées, mais

restent d'interprétation difficile, car l'enfant y aurait de tout temps été sujet.... Cependant, l'apparition de vomissements quelques semaines avant l'hospitalisation, associés à la symptomatologie précédente, évoque le diagnostic de tumeur cérébrale.

A l'entrée dans le service, le 18.01.1962, l'enfant se présente sous le double tableau de tumeur cérébrale et de perturbations endocriniennes.

Le tableau de tumeur cérébrale, outre les céphalées, les vomissements et l'obnubilation, est confirmé par divers examens:

Le périmètre crânien égal à 56 cm, correspond à celui d'un adolescent de 17 ans environ.

Effectivement, les radiographies du crâne objectivent un certain degré d'hypertension intra-crânienne par l'existence d'empreintes cérébrales, mais surtout, font apparaître une nette disjonction des sutures, rendant probablement compte de la faible intensité relative et du retard d'apparition des céphalées et des vomissements.

L'examen ophtalmologique confirme le syndrome d'H.I.C. en montrant un oedème de stase bilatéral, léger à gauche, mais plus important à droite, et tenant sous sa dépendance, une baisse progressive de l'acuité visuelle qui est retrouvée après un mois d'hospitalisation à 6/10 à gauche et à 2/10 à droite: soit pour l'oeil droit, une baisse de l'acuité visuelle de 3/10 en un mois. Le champ visuel est normal.

La motricité oculaire n'est pas altérée.

Le reste de l'examen neurologique est normal.

Un électro-encéphalogramme pratiqué le 19.01.62 montre une activité alpha régulière, à 8 cycles/seconde, non modifiée par la stimulation lumineuse intermittente.

Le laboratoire montre une légère anémie (26.01.1962)

G.R. = 3.420.000 Hb = 90 % VG = 1,31
 G.B. = 6.500

Poly nucléaires neutro = 32 }
 éosino = 2 } 34 %
 lymphocytes = 38
 Moyen mono = 9
 Monocytes = 19

La vitesse de sédimentation (pratiquée le 3.02.62) est augmentée modérément:

1ère heure : 18 mm
 2ème heure : 48 mm

Mais surtout, l'enfant présente, lors de son hospitalisation, une symptomatologie de déficit polyendocrinien, qui fait instituer une série d'épreuves fonctionnelles, de stimulation et de freination, des différentes fonctions glandulaires atteintes.

Un diabète insipide retient en premier l'attention. La diurée est en moyenne de 3 litres par jour, et la polydypsie est prononcée.

Ce diabète insipide est responsable d'une hyperosmolarité retrouvée au ionogramme le 25.01.62.

Sodium = 151 meq.o/oo

Potassium = 3,6 meq o/oo

Résistivité = 63

Réserve alcaline = 2,9 meq o/oo

Urée = 0,21g o/oo

Chlore = 120 meq o/oo

Protéines = 17,2 meq o/oo

Osmolarité totale = 347 meq o/oo

Le 31.01.62, une épreuve à la nicotine de GATES et GARROD est pratiquée (1 mg de nicotine est perfusé en 15 minutes, dans 50 ml de sérum physiologique). Cette épreuve est immédiatement suivie par l'épreuve de l'hyperosmolarité provoquée de CARTER et ROBINE (perfusion en 30 minutes, de 40 ml de sérum salé hypertonique, dilué

dans 400 ml de sérum salé isotonique).

Ces 2 épreuves sont enfin complétées par une injection d'hormone anti diurétique (A.D.H.) , dont le but est de vérifier l'intégrité du récepteur périphérique: ici, la 2^o portion du tube contourné rénal.

Les échantillons urinaires sont prélevés de quart d'heure en quart d'heure, et les pertes liquidiennes sont compensées volume à volume par ingestion d'eau.

Heure	Traitement	Diurèse	Boissons	Incidents
8h à 8h30		120	800 ml d'eau	
8h45		70		
9h	sérum salé 50% Perfusion sérum sucré 50%	65	65	
9h15	" " "	75	75	
9h30	" " "	40	40	
9h45	Nicotine=1mg+50 ml de sérum salé	65	65	Aucun malaise:ni soif ni céphalées, ni vomissements.
10h	" " "	85	85	
10h15		60	60	
10h30	sérum salé hyper à 30 % (prévu 440 ml -passé 290 ml	85	85	Au 200°ml, on est obli- gé de ralentir, sueurs extrémités froide, pouls à 50
10h45		100	100	
11h		90	90	
11h15		95	95	
11h30		100	100	
11h45	A.D.H. 20/1000 unité	110	110	
12h		65	65	
12h15		15	15	
12h30		10	10	
12h45		40	40	
13h		55	55	

Les deux premières épreuves n'entraînent aucune modification notable de la diurèse, alors que l'injection de 20/1000 d'A.D.H. entraîne en une demi-heure une baisse considérable de la diurèse (baisse de 90 % entre 11h45 et 12h30).

L'ensemble de ces trois épreuves nous permet d'affirmer catégoriquement l'origine centrale de ce diabète insipide :

- 1) Par l'absence de réponse des noyaux hypothalamiques après leur stimulation par la nicotine.
- 2) Par l'absence de réponse des osmo-récepteurs hypothalamiques et de la post hypophyse, après leur sollicitation par l'épreuve de l'hyper-osmolarité provoquée.
- 3) Par la preuve apportée de l'intégrité de la fonction rénale, en particulier au niveau de la 2^o portion du tube contourné.

Devant des tests aussi évidents et la restriction hydrique étant par ailleurs mal supportée, il n'a pas été jugé nécessaire de recourir à l'épreuve de la soif de BOUCHARD. Cette dernière, nous le verrons, n'a été pratiquée que trois mois plus tard, à la suite de l'exploration chirurgicale avec décompression cérébrale. Nous y reviendrons ultérieurement.

Un arrêt de la croissance staturo-pondérale est également noté lors de l'hospitalisation.

En effet, pour un âge chronologique de 14 ans et 5 mois, les mensurations sont les suivantes:

Taille : 150 cm
Poids : 38,500 Kg
Envergure: 154 cms

Ces mensurations correspondent approximativement à l'âge de 13 ans.

Mais cet arrêt de croissance, que l'interrogatoire fait remonter à un an seulement, s'accompagne également d'un retard

sexuel beaucoup plus apparent, et associant :

- Un hypodéveloppement des caractères sexuels primaires; la verge et les bourses sont de type infantile, et non pigmentées.
- Une absence de toute pilosité pubienne et axillaire.

Le développement génital est comparable à celui d'un enfant de 8 à 10 ans.

Enfin, le taux de F.S.H. pratiqué le 22 Janvier 1962 est inférieur à 5 unités souris.

(réponses négatives à 5 - 40 - 80 et 160 unités).

L'insuffisance cortico-surrénale est peu apparente cliniquement. Sans doute, existe-t-il une asthénie permanente; mais celle-ci semble être à priori sous la dépendance de l'H.I.C. Par contre, la T.A est sensiblement diminuée, compte tenu de l'âge de l'enfant : T.A. = $7,5/4,5$, le 12.02.1962.

Mais l'exploration hypophyso-surrénalienne grâce aux récentes techniques biologiques nous permet d'affirmer catégoriquement qu'il existe bien une insuffisance surrénalienne d'origine centrale.

Le test à la Métopyrone :

Nous avons, en ce qui concerne notre observation, utilisé deux types de dosages différents:

- 1) Les 17 céto-stéroïdes urinaires : mais la synthèse de ces hormones est double, et normalement, 5 à 10 % seulement des gluco-corticoïdes sont métabolisés en 17 C.S. Il ne faut donc pas s'attendre à de grosses variations lors de l'épreuve à la Métopyrone.
- 2) Nous nous sommes basés surtout sur les corticoïdes urinaires cétogéniques en C 17, ou 17 K.G.S., dosés selon la technique de NORYMBERSKI et APPLEBY : technique préférable au dosage des 17 C.H.C.S. urinaires par la méthode de GLEEN et NELSON, car elle dose

une fraction plus importante des métabolites de l'hydrocortisone (40 à 60 %, au lieu de 30 à 40 %).

Le test à la Métopyrone lui-même, effectué du 20.01 au 23.01.62 inclus, comportait un recueil des urines de 24 heures les deux jours précédents (J-2 et J-1), le jour (J) et le lendemain (J + 1) de l'ingestion des produits (12 comprimés à 0,25 g de Métopyrone, répartis en 6 prises de deux comprimés). Les dosages de 17 C.S. et des 17 KGS ont été effectués sur chaque échantillon: les échantillons des 2 premiers jours servant de repère.

Résultats fournis par l'Institut Pasteur (méthode de Norymberski et Appléby)

date de l'examen	avant Métopyrone		sous Métopyrone	après Métopyrone	Elévation totale des stéroïdes entre (J-1) et (J+1)
	20-01 (J-2)	21-01 (J-1)	22-01 (J)	23-01 (J+1)	
Diurèse en ml	2.300	3.000	2.600	3.000	
17 C.S. en mg/24 h.	3,6	4	1,84	2,28	x 0,57
17 KGS en mg/24 h.	3,25	3	1,05	0,70	x 0,23
Résultats moyens obtenus chez l'enfant par (17-CS BERTRAND au cours de 22 tests positifs (17-KGS		3,48	3,07	5,29	x 1,5
		6,99	10,12	23,69	x 3,3

Discussion :

Chez l'enfant normal, on constate que les 17 C.S. et les 17 KGS sont respectivement multipliés par 1,5 et par 3,3.

Dans notre observation, les 17 CS et les 17 KGS sont seulement multipliés par 0,57 et 0,23. Le test à la Métopyrone est donc franchement négatif dans notre observation.

Deux épreuves d'hypoglycémie provoquée ont été pratiquées les 3.02 et 8.02.62 pour étudier l'intensité de la réponse cortico-surrénalienne.

Résultats : (Injection de 1/10 d'unité d'insuline ordinaire par Kg de poids)

Temps	glycémie du 3.02(en g/litre)	glycémie du 8.02(en g/litre)	moyenne des glycémies, chez 45 enfants normaux (BERTRAND)
avant l'injection	0,66	0,66	0,79
après 20 mn	0,45	0,37	0,34
après 40 mn	0,49	0,39	0,64
après 60 mn	0,53	0,39	0,73
après 90 mn	0,64	0,35 (?)	0,73
après 120 mn	0,53	0,48	0,84

Discussion

Chez l'enfant normal, la chute de la glycémie est égale ou supérieure à 50 % du taux de départ, durant les 20 premières minutes, et remonte rapidement pour dépasser le taux de base, au bout de la 2^o heure.

Lors de nos deux épreuves, la chute de la glycémie durant les 20 premières minutes reste légèrement supérieur à 50 % du taux de départ, mais il faut noter :

- 1) que la glycémie de base est faible.
- 2) que la remontée du taux de la glycémie est lente.
- 3) qu'il n'y a pas de phénomène de "rebond" à la 2^o heure.

Tous ces résultats rendent compte de la difficulté de la

néoglycogénèse; les surrénales ne sont pas capables de réagir à la stimulation provoquée par l'hypoglycémie.

Les variations des 17 OH C.S. plasmatiques, n'ont pas été recherchées parallèlement aux variations de la glycémie.

Dans un dernier temps enfin, nous avons vérifié que le récepteur périphérique surrénalien n'était pas en cause, et que seule, l'atteinte diencephalo-hypophysaire était responsable des troubles.

Nous avons pour cela dosé pendant 4 jours les 17 C.S., les 17 KGS et les 11 OH C.S. urinaires, en injectant de l'ACTH les 2 derniers jours.

Résultats :

Date	sous ACTH				
	4 - 02	5 - 02	6 - 02	7 - 02	
Diurèse ml	3.300	4.200	4.100	1.850	
17 CS mg	2,14	0,99	3,28	4,44	
17 KGS mg	3,1	3,3	11,3	17,8	
17 OHCS mg	0,61	0,30	4,48	8,96	

L'augmentation spectaculaire des stéroïdes lors de l'administration d'ACTH prouve l'intégrité de la cortico-surrénale.

La torpeur, une certaine sécheresse de la peau et un certain degré de frilosité nous ont amenés à pratiquer des explorations de la fonction thyroïdienne.

Nous avons dans un premier temps étudié la fixation globale de l'Iode 131 par le corps thyroïde, avant et après stimulation par la T.S.H.

Résultats

	1er examen le 7.02.1962	2° examen après stimulation du corps thyroïde par la T.S.H.
2 heures après injection d'I.131	8 % de la dose	27 % de la dose
8 heures " " "	24 % de la dose	56 % de la dose
24 heures " " "	47 % de la dose	70 % de la dose

La radioactivité par litre de sérum à la 24° heure après l'injection d'Iode 131, est de :

	1er examen	2° examen(après injection de TSH)
% de la dose	0,69 %	1,31 %
Fraction protéique de l'Iode 131 dans le sérum	88 %	92,5 %
INDICE HORMONAL	0,69 x 88 = 0,61	1,31 x 92,5 = 1,21

Iodisme protidique (P.B.I.)

Avant TSH = 8,1 μ g/100 ml de sérum (N= entre 4 et 8 μ g/100ml de sérum)

Après TSH = 19 μ g/100 ml de sérum

Cette série d'explorations de la fonction thyroïdienne nous montre :

1) Que la fixation thyroïdienne d'I.131 est normale d'une part, et que le corps thyroïde réagit bien aux stimulations par la T.S.H.

2) Que la synthèse par le corps thyroïde, des molécules organiques iodées est normale et augmente sous l'influence de la TSH.

Cependant, si on peut déjà conclure que la sécrétion physiologique de T.S.H. est normale, ainsi que le P.B.I., on constate néanmoins une baisse de l'indice hormonal insoluble dans le butanol, qui prouve un déficit de la synthèse hormonale thyroïdienne, peut-être en relation avec le déficit en somathormone, dont on connaît l'importance dans l'anabolisme protéique.

DIAGNOSTIC et EVOLUTION

Devant cet ensemble associant d'une part un syndrome d'hypertension intra-crânienne, avec oedème au fond d'oeil, disjonction des sutures et empreintes cérébrales, et d'autre part un déficit panhypophysaire comprenant :

a) Un infantilisme génital et un arrêt général de la croissance depuis un an.

b) Une nette insuffisance cortico-surrénale d'origine centrale, et tenant sous sa dépendance une hypoglycémie avec sensibilité anormale à l'insuline.

c) Une insuffisance thyroïdienne, beaucoup plus discrète, mais d'origine également centrale.

d) Un diabète insipide avec atteinte associée des noyaux hypothalamiques et de la post-hypophyse.

On s'oriente vers une atteinte tumorale diencéphalo-hypophysaire.

Mais deux éléments s'opposent à l'hypothèse d'un crânio-pharyngiome :

La présence de 4 petites calcifications, séparées par un espace maximum de 8 à 9 mm, mais de siège trop haut et trop postérieur pour correspondre à ce diagnostic.

L'absence de toute altération du champ visuel; ce qui s'oppose également au diagnostic de "gliome du chiasma".

Il est à noter, qu'en raison de l'HIC, un très léger ballonnement de la selle turcique n'est pas retenu (radiographie du 24.01.1962).

Le diagnostic s'oriente alors vers une tumeur pinéale, et l'enfant est confié au service de neuro-chirurgie (service du Professeur WERTHEIMER).

Une ventriculographie effectuée le 19.02 mit en évidence,

une dilatation des 1^{er}, 2^e et 3^e ventricules.

Un examen cytologique du liquide céphalo-rachidien montrait la présence d'assez nombreuses hématies. A la cellule de NAGEOTTE, l'examen montrait 22 éléments blancs par mm³, ainsi répartis:

Poly nucléaires 11 %

Lympho et monocytes 86 %

autres cellules 3 %

Albumine = 0,15 o/oo

Devant la suspicion de tumeur pinéale, l'exploration chirurgicale est pratiquée le 26.02.1962 (Professeur WERTHEIMER - Docteur DE ROUGEMONT).

L'abord est réalisé par un volet osseux frontal droit. Le cerveau est gros, mais sans oedème cérébral. La ponction des 2 ventricules latéraux retire un liquide qui n'est pas sous tension. Le soulèvement du lobe frontal révèle une importante arachnoïdite de base. La lame sus-optique est exposée et charnue. Elle est incisée à 3 reprises et donne lieu à un écoulement assez abondant de liquide. Les chirurgiens ont alors l'impression que la cavité du 3^o ventricule est tourmentée "comme si l'on se trouvait au contact même de la tumeur". Celle-ci intéresse toute la partie postérieure du 3^o ventricule à laquelle elle est rattachée (Professeur WERTHEIMER). En raison des risques hémorragiques, il n'a pas été procédé à une biopsie.

Après bon affaissement du cerveau, la fermeture est réalisée par application du volet sur un drain extra-dural.

Dans les suites de l'intervention décompressive, on assiste à une nette amélioration des troubles neurologiques. Cette amélioration est particulièrement objectivée par la régression progressive de l'oedème papillaire (papilles pratiquement normales le 9.04), avec régression parallèle des troubles visuels.

Deux tests nous permettent par ailleurs d'évaluer gros-

sièrement l'atteinte diencéphalo-hypophysaire:

Epreuve de la soif de BOUCHARD: pratiquée le 13.04.62 .
Le recueil des urines à intervalles variés nous permet ainsi de connaître les variations de la densité urinaire.

Résultats obtenus :

heure	diurèse	densité des urines
2h40	108 ml	1.005
3h10	212 ml	1.004
6h	110 ml	1.004
9h30	135 ml	1.004
11h45	110 ml	1.005

La restriction liquidienne n'entraîne aucune élévation de la densité urinaire. Les urines restent très diluées. L'osmolarité des différents échantillons d'urine n'a pas été recherchée.

Le test à l'eau de KEPLER, d'un grand intérêt chez l'enfant, a été pratiqué le même jour.

La charge d'eau est de 20 ml par Kilogramme, et 75 à 100% de cette masse hydrique doit normalement être excrétée, alors que l'insuffisant hypophysaire élimine moins de 40 % dans le même temps.

900 ml d'eau ont donc été ingérés par notre malade.

L'élimination urinaire s'établit comme suit:

échantillons	diurèse	densité
N° 1	18 ml	1.018
2	48 ml	1.015
3	16 ml	1.005
4	16 ml	1.006
5	25 ml	1.006

Total 123 ml

Le neuvième de la dose ingérée a été éliminé par les urines dans le délai de 4 heures, et ce test nous montre globalement que la fonction surrénalienne n'a pas été améliorée par l'intervention.

Cependant, grâce à l'intervention décompressive, l'enfant est en bon état général, et localement, la cicatrisation est complète.

Une roentgenthérapie est instituée par le Professeur PAPILLON, du 13.03 au 23.06.1962, au Centre Léon Bérard. L'enfant reçoit au total 2.000 r en 2 champs latéraux D. et G. , et 7.100 r en cyclothérapie.

Cette dose est bien supportée, et à la fin du traitement, la prise de poids est importante et l'appétit est bon. On note également une reprise du comportement habituel; l'enfant redevient gai.

A la fin du traitement radiothérapique, il semble que l'enfant ait pu reprendre une activité sub-normale. C'est alors que trois mois et demi plus tard, il présente un malaise, avec brutale aggravation de l'état général, et apparition d'un strabisme, de déséquilibre et de surdité. La mort survient rapidement, le 8 octobre 1962, dans un accès hyperthermique.

Depuis sa sortie du service de pédiatrie, en Avril 1962, nous n'avions jamais eu l'occasion de revoir l'enfant, et c'est par l'intermédiaire de sa mère que nous avons pu obtenir les derniers renseignements.

FREQUENCE DES TUMEURS PINEALES CHEZ L'ENFANT

Les pinéalomes sont des tumeurs épiphysaires rares, et la littérature en contient environ 600 cas.

Fréquence des pinéalomes par rapport aux tumeurs cérébrales de l'enfant :

M. ROCHE en retrouve seulement deux cas, dans une statistique de 1245 tumeurs cérébrales où figurent 93 enfants.

Fréquence des pinéalomes par rapport aux gliomes :

CUSHING et BAILEY en 1924 relevaient 8 cas pour 254 gliomes, soit environ 3 %. Pour KERNOHAN et SAYRE en 1952 leur fréquence par rapport à celle des gliomes est de 1 % seulement.

Fréquence des pinéalomes par rapport aux localisations sus tentorielles des tumeurs cérébrales chez l'enfant :

BOLDREY en 1950, à San-Francisco trouve sur 220 cas de tumeurs cérébrales chez l'enfant, 94 localisations sus tentorielles, parmi lesquelles il relève 7 tumeurs épiphysaires

En ce qui concerne la fréquence des "pinéalomes VRAIS" par rapport aux autres tumeurs épiphysaires de l'enfant P.GABRIEL ne pense pas à la prépondérance d'un groupe sur l'autre; actuellement encore, bien que nous n'ayons pas pu trouver de statistiques précises sur ce sujet, il semble que les pinéalomes vrais intéressent environ 50 % des tumeurs épiphysaires.

Il est intéressant à la fin de chapitre, de confronter les résultats que nous venons d'exposer avec ceux publiés au Japon, où les tumeurs pinéales apparaissent relativement fréquentes, par

SUZUKI, WADA et KOWADA. La statistique de ces derniers auteurs porte sur 25 cas récents, et qui se répartissent histologiquement de la manière suivante :

. pinéalomes	15 cas
. tumeurs mixtes	6 cas

(tumeurs d'allure tératomateuse mais contenant des plages pinéalo-
mateuses)

. tératomes	2 cas
. astrocytomes	1 cas
. méningiomes	1 cas

Total.....	25 cas
------------	--------

Etiologie des pinéalomes :

Les tumeurs pinéales en général, s'observent avec une nette prédilection dans le sexe masculin (plus de 80 % des cas suivant les diverses statistiques) et avant l'âge de 30 ans. De même les auteurs japonais ont relevé dans leur statistique précédente, une fréquence beaucoup plus nette chez l'homme (21 hommes, tous âgés de moins de 25 ans). Sur 58 observations analysées par RUSSEL et SACHS, 48 % des pinéalomes survenaient dans les 10 années qui suivent la puberté, avec à peu près le même nombre de cas au-dessous de 15 ans et au dessus de 25.

LES DIFFERENTS TYPES ANATOMIQUES DE TUMEURS PINEALES

La classification histologique des tumeurs de la région épiphysaire s'est toujours montrée très difficile. Toutes ces tumeurs ont reçu au début des appellations très diverses telles que: sarcome, fibrosarcome, adénome, chorioépithéliome, psammome, adénocarcinome, tératome, gliome, angiosarcome ou tumeur mixte....

Nous adopterons en ce qui nous concerne, la classification de HORRAX et BAILLEY, de 1925, et qui sépare ces tumeurs en 2 groupes:

- 1) les pinéalcytomes: tumeurs bien différenciées
- 2) les pinéaloblastomes, ou tumeurs indifférenciées.

Ces 2 groupes forment les "pinéalomes"; terme qui a été suggéré par KRABE en 1916.

1) LES PINEALOCYTOMES : ils sont caractérisés par la présence de 2 sortes de cellules.

- 1) De larges cellules épithélioïdes avec des noyaux clairs, de 15 μ de diamètre, et contenant 1 ou 2 nucléoles.
- 2) De petites cellules à noyaux ronds de 8 μ de diamètre, avec un réseau chromatique dense, et très peu de cytoplasme, ressemblant aux lymphocytes.

La structure est du type "mosaïque".

On constate également la présence de cellules névrogliales différenciées, de microkystes colloïdes et des concrétions calcaires.

2) LES PINEALOBLASTOMES, ne présentent qu'un seul type de cellules: cellules à petit noyau ovoïde ou arrondi, riche en chromatine, souvent muni d'un nucléole. Le protoplasme s'imprègne

avec une extrême difficulté. Il n'existe habituellement pas de mitose.

Ces tumeurs répondent à l'ancien type spongioblastique de HORRAX et BAILEY . Les pinéaloblastomes ont souvent, du point de vue microscopique, une limite nette et sont parfois encapsulés, contrairement aux médulloblastomes dont on connaît la diffusion,

Il existe également des tumeurs de la région épiphysaire:

- Les Kystes, dont la fréquence est assez importante mais ne semble cependant pas augmenter avec l'âge, conformément à l'opinion de KRABE.

- Les tératomes qui sont des tumeurs riches en tissus variés et souvent très différenciés, tels que: glande, épithélium cilié de type respiratoire, muscle, cartilage, os. Mais leur origine n'est cependant pas à proprement parler "épiphysaire".

Nous ne ferons enfin que citer pour mémoire, les médulloblastomes, les gliomes et les tumeurs métastatiques de la région épiphysaire.

En ce qui concerne les pinéalomes, tels que nous les avons définis plus haut, il importe de remarquer que, d'après GLOBUS et SILBERT, chacun des aspects si variés des pinéalomes peut presque toujours être comparé à l'un ou l'autre des aspects de l'épiphyse au cours de son développement.

En 1944, D. RUSSEL donna une nouvelle orientation aux recherches, en émettant l'opinion que les pinéalomes ne sont pas de véritables tumeurs épiphysaires, mais doivent être considérés comme des tératomes atypiques. La structure du pinéalome n'aurait alors qu'une ressemblance superficielle avec l'épiphyse infantile. Cette argumentation est basée sur le fait que, dans des coupes sériées de pinéalomes, des boyaux épithéliaux et des structures embryonnaires qui ne se voient que dans les tératomes intra-crâniens

furent toujours retrouvés. Inversement, dans les tumeurs considérées comme "tératomes", on retrouve toujours des zones d'allure pinéalomateuse.

Pourtant, l'histologie doit conditionner en partie l'allure évolutive des tumeurs pinéales. Si l'on considère surtout les tératomes et les pinéalomes proprement dits, on doit opposer leur mode évolutif: croissance lente et "in situ" pour les tératomes, tendance métastatique pour les pinéalomes. Mais précisément, des tératomes "bénins" ont parfois donné des métastases, et ce sont alors des "plages pinéalomateuses" à l'intérieur du tératome, qui en sont responsables (WALTON, 1949 - JAMES et DUDLEY, 1957).

De même, la radiosensibilité des "pinéalomes" s'oppose à la radiorésistance des tératomes.

Enfin, les tumeurs tératomateuses auraient une évolution lente et destructive, alors que les "pinéalomes" pourraient se comporter comme des tumeurs fonctionnelles plutôt que destructrices. Mais l'association des 2 structures tumorales est fréquente, et oblige à concevoir alors des modes d'action différents et simultanés.

SYMPTOMATOLOGIE TUMORALE HABITUELLE DES PINEALOMES

Il est difficile de décrire une forme de type correspondant à une localisation stricte de la tumeur pinéale, car celle-ci a déjà pu s'étendre aux régions voisines, ou retentir à distance par le biais de différents mécanismes. Cependant, on peut distinguer des signes d'atteinte des territoires thalamique et épithalamique, et des signes de souffrance diffuse du tissu cérébral, tels qu'ils sont réalisés dans le syndrome d'hypertension intra-crânienne.

Le mode de début : il est le plus souvent progressif, difficile à préciser. En dehors de toute symptomatologie endocrinienne, qui peut précéder de plusieurs mois ou années la période d'état, c'est en général, comme ce fut le cas pour notre jeune malade, la découverte d'une hypertension intra-crânienne d'évolution insidieuse, qui oriente d'emblée vers un processus tumoral cérébral.

Dans notre observation, ce syndrome apparu 6 mois avant l'hospitalisation n'a pas de particularités, car il est dû non pas tant au volume de la tumeur, qu'à la production d'une hydrocéphalie par obstruction de l'acqueduc de SYLVIUS dont on connaît les rapports anatomiques étroits avec la région pinéale.

Les céphalées retrouvées dans 80 % des statistiques, existaient en vérité depuis plusieurs années sous forme atténuée. Mais il faut noter avec CUSHING leurs plus légères manifestations chez l'enfant qui s'accommode de l'hydrocéphalie: ce qui était le cas de notre malade, dont le périmètre crânien de 56 cm correspondait à celui d'un adolescent de 17 ans environ, et dont les radiographies crâniennes objectivaient une large disjonction des sutures. Ce phénomène de compensation peut expliquer également l'appar-

rition tardive des vomissements.

La stase papillaire bilatérale avec oedème au fond d'oeil, entraînant une baisse progressive de l'acuité visuelle à 2/10 à droite et 6/10 à gauche est également retrouvée dans plus de la moitié des cas de tumeur épiphysaire . Par contre, en raison de la compensation relative par l'hydrocéphalie d'une part, et de la rapidité de l'évolution terminale d'autre part, nous n'avons pas observé d'atrophie optique secondaire.

Jamais, au cours de l'évolution de sa maladie, notre malade ne présenta de convulsions. Celles-ci sont parfois signalées dans la littérature et leur pathogénie semble complexe. Elles revêtent habituellement l'aspect d'épilepsie généralisée et on retrouve le plus souvent à l'électro-encéphalogramme, un ralentissement du rythme de base, avec présence de rythmes thêta et delta; une amplitude faible, une diffusion plus ou moins étendue, une mauvaise réaction d'arrêt, une faible réaction à la stimulation lumineuse intermittente et à l'hyperpnée.

De même nous n'avons pas rencontré de troubles psychiques au cours de notre observation. Ceux-ci, retrouvés dans 45 % des cas par P. GABRIEL peuvent être imputés soit à l'hypertension intra-crânienne même, soit aux lésions tumorales destructrices ou irritatives au niveau du diencéphale.

Par contre, l'asthénie, et même parfois la torpeur de notre malade s'intégraient parfaitement dans un tableau clinique diencéphalique. Il s'agit là d'un symptôme fréquemment rencontré dans les cas de tumeur épiphysaire et rappelant parfois par certains aspects, l'encéphalite léthargique de VON ECONOMO. A côté de ces troubles, fréquemment retrouvés dans la littérature, signalons qu'il existe parfois des crises d'excitation maniaque (SCHUSTER), des phénomènes hallucinatoires (LHERMITTE), des manifestations psychiques de type confusionnel, mélancolique ou dépressif.

Deux syndromes fréquemment rencontrés n'ont pas été retrouvés dans l'observation qui nous intéresse: il s'agit du syndrome oculo-moteur, et du syndrome cérébello vestibulaire; mais il faut noter :

1) que lors de son hospitalisation, notre malade n'était pas en fin d'évolution.

2) qu'à la suite du traitement radiothérapique institué, l'évolution d'ensemble a été amputée de la plus grande partie de sa symptomatologie.

De sorte que nous avons le droit de penser que ces deux syndromes auraient encore pu faire leur apparition si l'évolution avait été spontanée.

Le syndrome oculo-moteur est en effet présent, plus ou moins complet, dans la moitié des cas de la statistique de M. DAVID. Il associe le plus souvent un signe de PARINAUD à une paralysie de la convergence, présente dans 70 % des cas. De même, des modifications du diamètre pupillaire à type habituel de mydriase, et des modifications des réflexes pupillaires se retrouvent fréquemment; soit une atteinte du seul réflexe à la lumière, soit l'atteinte plus ou moins totale des deux réflexes: à la lumière et à la convergence. Signalons enfin que dans les paralysies oculaires, on peut également trouver une paralysie du III, signalée dans 1/3 des cas; elle est alors souvent bilatérale mais en règle dissociée. La paralysie du "pathétique" est plus rare, mais son association fréquente à la paralysie du III s'explique facilement par l'envahissement et la compression de leurs noyaux d'origine dans le pédoncule cérébral. La paralysie du VI, malgré sa fréquence, est de peu d'intérêt car retrouvée dans de nombreux cas de tumeur cérébrale. Il semble que l'on doive la rattacher essentiellement à l'hypertension intra-crânienne. FLORIS (1951) et MESSIMY (1961) ont en outre constaté un curieux nystagmus "retractorius" qui serait à la fois rarissime mais pathognomonique. Nous ne l'avons pas rencontré dans notre observation.

Les troubles cérébello-vestibulaires sont rencontrés dans 1/2 à 2/3 des cas suivant les statistiques.

HORRAX et BAILEY les mentionnent dans 11 cas sur 15 et P. GABRIELLE les retrouve dans 43 de ses 104 observations. L'ataxie est souvent dominante, surtout aux membres inférieurs rendant la démarche instable et incoordonnée, et entraînant un élargissement du polygone de sustentation. Les vertiges, le plus souvent de type banal, avec sensation d'éblouissement et malaise, sont de fréquence moyenne.

Signalons enfin, pour cloturer ce chapitre neurologique, que les troubles sensitivo-moteurs sont rarement rencontrés. Plus fréquents apparaissent les troubles des réflexes; soit exagération de type pyramidal, avec parfois association de trépidation épileptofide, de clonus rotulien et signe de BABINSKI, soit au contraire, une diminution, ou même une abolition des réflexes, vraisemblablement imputable à l'H.I.C., puisque MONTGOMERY et LUCKHARDT ont pu obtenir une diminution ou une abolition brusque du réflexe rotulien, en élevant artificiellement la pression du liquide céphalo-rachidien.

Certains symptômes comme l'hyperthermie, les épisodes narcoleptiques, la polyphagie, l'obésité (KRAYENBUHL et ZOLLINGER, 1943) ont encore été décrits comme autant de manifestations traduisant la souffrance diencéphalique, sans que ces tableaux cliniques impliquent obligatoirement la présence d'un pinéalome au niveau du 3^e ventricule.

PINEALOME ET DIABETE INSIPIDE

Rappel physiologique concernant l'hormone anti-diurétique (H.A.D.) post-hypophysaire.

Elle contribue à la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique, et son action fondamentale se situe au niveau du rein: elle entraîne la résorption facultative de l'eau au niveau de la partie distale du tube contourné et probablement aussi du tube collecteur. Le caractère actif, anti-osmotique de cette fonction, suffit à faire de l'H.A.D. un facteur de dilution plasmatique et d'hyper-osmolarité urinaire.

Il est tout particulièrement intéressant en ce qui nous concerne, de noter qu'à ce titre, l'H.A.D. possède une action strictement opposée à l'effet diurétique de l'hydrocortisone, dont le mécanisme d'action réside, en partie au moins, en une inhibition périphérique de l'H.A.D.

Expérimentalement en effet l'hypophysectomie postérieure entraîne un diabète insipide d'autant plus intense que le lobe antérieur est au maximum respecté (CAMUS et ROUSSY, RICHTER, FISHER, INGRAM et RANSON). Inversement, la résection du seul lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat, entraîne une oligodipsie et une oligurie (FENCHARZ, HOPPER et RYNEARSON), alors que l'injection d'extraits du lobe antérieur entraîne un important effet diurétique (TELL et CUSHING).

Cliniquement, on connaît également la possibilité de régression d'un diabète insipide, quand le processus pathologique causal, après avoir détruit le lobe postérieur, envahit à son tour le lobe antérieur (HANN, SIMMONDS, JACOBY, E.HERMANN etc....) Le malade de notre observation, chez lequel le diabète insipide était

relativement modéré, semble en être un exemple.

La mise en jeu de l'H.A.D. fait intervenir :

- Un organe récepteur comprenant les osmo-récepteurs de VERNEY, sensibles aux variations de la pression osmotique, et peut-être des volo-récepteurs, sensibles aux variations de la volémie.

- Un organe effecteur, grâce auquel la post-hypophyse répond à toute hyperosmolarité par une augmentation de la sécrétion d'H.A.D. et inversement.

Rappelons enfin que pour les auteurs modernes, ce sont les corps cellulaires des noyaux supra-optiques qui sécrètent l'hormone. Celle-ci est acheminée par la voie du tractus hypothalamo-pituitaire jusqu'à la post-hypophyse où elle est stockée, et peut-être partiellement transformée, avant d'être déversée dans la circulation générale.

Il est intéressant de constater que l'avis des différents auteurs concorde sur le fait, que parmi les signes de localisation des pinéalomes, le diabète insipide est le plus fréquemment observé.

Il existe 15 fois dans la collection de 58 pinéalomes de W.RUSSEL, 4 fois sur les 10 cas de FRIEDMAN et 5 fois sur les 17 cas de HORRAX.

Comme ce fut le cas dans notre observation, le diabète insipide est souvent très précoce et précède de plusieurs mois ou années l'apparition des autres signes tumoraux (POURSINES 1956 et KAWAI 1958).

Polyurie et polydypsie atteignent des chiffres variables (2 et 7 litres dans 2 observations respectives de HORRAX), mais il n'y a jamais concomitance avec une glycosurie ou une albuminurie (MASSOT).

La sensibilité aux extraits post-hypophysaires a été étudiée par HORRAX: chez un jeune malade, la pituitrine a ramené

la diurèse de 4 litres à 1 litre. L'autopsie montra par la suite un pinéaloeytome ayant envahi massivement la partie postérieure de l'hypophyse, ainsi que le plancher du 3^e ventricule. De même, dans notre observation, nous avons constaté que l'injection d'A.H.D. entraînait une nette chute de la diurèse; de plus, les épreuves complémentaires (épreuve de la soif, épreuve d'hyperosmolarité de CARTER et ROBINE, épreuve de stimulation à la nicotine de GATES et GARROD) nous ont prouvé de façon irréfutable, l'origine diencéphalique et post-hypophysaire de ce diabète insipide, et l'analogie avec le cas précédent vérifié anatomiquement.

TALBOT et NATHAN ont rapporté en 1952, un cas de "pinéaloïme ectopique du chiasma", vérifié anatomiquement, et se traduisant cliniquement par un diabète insipide et un hypopituitarisme antérieur global.

Cette observation mérite d'être citée, car elle fournit des arguments sérieux pour préciser la pathogénie des insuffisances hypophysaires antérieures et postérieures. Mais comme en raison de la discrétion du syndrome d'hypopituitarisme antérieur, les auteurs ont surtout orienté leur étude sur l'atteinte post-hypophysaire, le moment nous semble venu de rapporter ici cette observation, que nous rattacherons à notre statistique ultérieurement.

La scène clinique débute chez une enfant de 4 ans, par une crise de convulsions généralisées. Les deux années qui suivirent furent marquées par l'installation progressive d'une anorexie, avec amaigrissement, constipation et d'une asthénie intense. A l'âge de 5 ans, la polyurie et la polyypsie devinrent notables.

L'examen clinique décèle alors une cécité totale de l'oeil gauche, et une hémianopsie temporale droite. Le fond d'oeil révéla une atrophie optique bilatérale.

Les examens de laboratoire montrèrent également une chute de la densité des urines à 1.005.

L'apport de pitressine ramena la diurèse à la normale. La cléarence de l'urée dont la valeur atteignait 30 % de la valeur normale avant le traitement, augmenta pour atteindre 50 % de la valeur normale.

Le liquide céphalo-rachidien contenait 12 lymphocytes par mm³, et 148 mg % de protéines.

Les radiographies ne montrèrent aucune altération des os et du crâne.

L'exploration chirurgicale de la région chiasmatique (Dr SILVERSTONE) trouva un pinéaloïme ectopique du chiasma.

Pendant et après l'opération, le malade reçut une perfusion IV de sérum glucosé.

Les exigences en eau variaient entre 230 et 350 ml/m²/heure. Aucune hyperhydratation ne se manifesta jusqu'à l'établissement d'une thérapeutique par la pitressine. Il y eut alors 2 brefs intervalles d'hémodilution, accompagnés de bradycardie, de torpeur, et même de convulsions.

L'évolution postérieure a été satisfaisante. Une radiothérapie a été instituée, avec une dose de 3.000 r. couvrant l'ensemble de la tumeur. Les troubles oculaires n'ont pas été modifiés et le diabète insipide a été contrôlé par des instillations nasales de pitressine. La croissance s'est poursuivie et l'enfant a pu reprendre une vie normale.

Pour STRINGER (1933) et LOKEN(1960), si la symptomatologie reste limitée à des désordres hypothalamiques il peut s'agir de "pinéalomes ectopiques vrais", quoiqu'une infiltration tumorale de l'épiphyse puisse être observée sans hypertrophie importante (D. RUSSEL 1944).

Enfin, l'existence de la longue période de latence fait comprendre pourquoi KUBIK écrivait en 1946 : "Le pinéalome doit être suspecté devant tout malade atteint de diabète insipide".

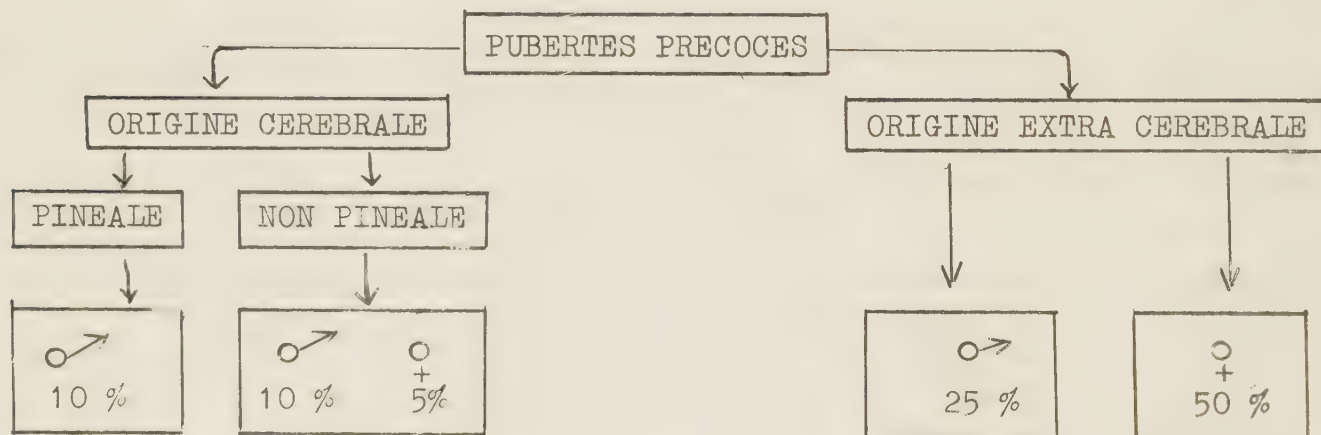
Sur le plan physiopathologique, il faut retenir un travail de MAHAIM(1953). A propos de 30 cas de tumeur épiphysaire, il remarqua que dans 19 d'entre elles, il existait une métastase dans le 3^e ventricule, l'hypothalamus et la post-hypophyse. Dans 7 cas où l'épiphyse était indemne, il existait un "pinéalome ectopique" du chiasma ou de l'infundibulum. Cependant, dans 4 cas de tumeur pinéale, le diabète insipide ne correspondait pas à la présence d'une néoformation dans l'hypothalamus. Ce syndrome est alors attribué à la dilatation du 3^e ventricule par l'hypertension intra-crânienne; et il paraît logique à première vue de considérer le cône de pression infundibulaire comme responsable des troubles diencéphaliques. Cette conception semble cependant bien moins satisfaisante si l'on considère, suivant la remarque de HORRAX et BAILEY, que la fréquence du diabète insipide est très faible, en regard du nombre des H.I.C. Quoiqu'il en soit, cette dernière hypothèse ne doit pas

être retenue dans notre observation, car le diabète insipide s'est installé avant les signes certains d'H.I.C. d'une part, et d'autre part parce que cette H.I.C. était relativement faible puisque compensée en partie par l'hydrocéphalie. Nous sommes donc obligés de faire appel à l'envahissement tumoral au niveau des noyaux hypothalamiques supra-optiques (épreuve de GATES et GARROD) pour expliquer sa pathogénie.

PINEALOMES ET MACROGENITOSOMIE PRECOCE

Après la découverte en 1910 par PELLIZZI, d'un syndrome de macrogénitosomie précoce consécutif à un pinéalome, on a voulu faire de ce syndrome, l'élément essentiel des tumeurs épiphysaires (Syndrome de FRANKL-HOCHWART-PELLIZZI).

Le premier problème qui se pose est la détermination des pubertés précoces d'origine cérébrale, et plus précisément d'origine pinéale, des autres pubertés précoces, qui ne sont pas d'origine cérébrale. AJURIAGUERRA et BONIS ont en 1957 étudié le problème à propos de 2 cas personnels, et voici leurs statistiques en ce qui concerne l'étiologie des pubertés précoces:



Pour notre part, nous nous contenterons dans ce chapitre de préciser la fréquence des différentes tumeurs pinéales génératrices de puberté précoce, et d'étayer une conclusion en ce qui concerne le rôle joué par les "pinéalomes vrais" dans la genèse de ce dernier syndrome.

Cliniquement, le syndrome de macrogénitosomie précoce se caractérise par :

1) un développement anormal des organes génitaux:

- Pénis de taille excessive
- Les testicules n'ont pas toujours une évolution parallèle à celle de la verge. Mais il faut retenir dans tous les cas, l'absence de tout développement prématuré de l'instinct sexuel.

2) un développement des caractères sexuels secondaires, portant sur le système pileux axillaire, facial mais surtout pubien, et accompagné de mue de la voix.

3) une progression de la taille enfin, exagérée mais harmonieuse, et avec ossification précoce des cartilages de conjugaison. Certains auteurs, comme FRANKL-HOCHWART, HEUBNER et SLAVYK ont noté l'existence d'une précocité intellectuelle parallèle au développement somatique, mais qui est loin d'être retrouvée dans la majorité des cas.

En fait, il faut actuellement reconnaître que les tumeurs pinéales sont loin de se traduire à chaque fois par un syndrome de puberté précoce.

HORRAX et BAILEY en 1925 trouvent 2 syndromes de PELLIZZI sur 12 tumeurs épiphysaires dont 5 prépubertaires.

HALDEMAN en 1926 relève dans la littérature, 16 syndromes de PELLIZZI sur 113 observations de tumeurs épiphysaires dont 36 prépubertaires.

GLOBUS et SILBERT en 1931 relèvent 1 syndrome de PELLIZZI sur 7 cas de tumeurs épiphysaires dont 4 prépubertaires.

BERBLINGER en 1944 a retrouvé à propos de 129 tumeurs épiphysaires variées, 22 cas de macrogénitosomie précoce, et il est intéressant à leurs sujets de considérer à la fois les différentes étiologies et le sexe des malades :

Histologie	SEXE		PUBERTES PRECOCES	
	M	F	M	F
Sarcomes	3	1	1	0
Gliomes	4	1	1	0
Pinéalomes	14	1	2	0
Tératomes	29	1	18	0
TOTAL	50	4	22	0

Ce tableau nous montre :

1°) Que les pubertés précoces se trouvent seulement chez les garçons (ceci est peut-être en relation avec la rareté des tumeurs pinéales chez la fille).

2°) Les tératomes donnent la plus grande proportion de pubertés précoces: 18 sur 30 soit 60 %. Viennent ensuite les sarcomes et les gliomes (20 % environ) et enfin les pinéalomes vrais: 13 %.

Ceci confirme le point de vue de ASKANAZY qui, déjà en 1907, prétendait que le développement du syndrome de macrogénitosomie précoce tient plus à la nature tératoïde de la tumeur.

Ainsi, le syndrome de macrogénitosomie précoce retrouvé au cours de certaines tumeurs épiphysaires est actuellement attribué à une atteinte des centres diencephaliques et particulièrement de la région infundibulo-hypophysaire.

Or, il ne semble pas à priori, que les lésions infundibulo-hypophysaires habituellement génératrices d'infantilisme puissent expliquer aussi l'existence d'une macrogénitosomie précoce : c'est pourtant l'hypothèse qui résulte de certaines constatations anatomo-cliniques formelles, et où, des tumeurs diencephaliques variées ont provoqué sur les centres infundibulo-hypophysaires une

action excitatrice, agissant par l'intermédiaire de l'hypophyse, sur les glandes génitales.

D'autre part, si on admet une sécrétion épiphysaire antigonadotrope, on ne devrait pas rencontrer, dans le cas de "pinéalomes VRAIS" de macrogénitosomie précoce, mais au contraire un hypogonadisme. Or les statistiques de pinéalomes histologiquement vérifiés, mettent en évidence le faible pourcentage de syndromes de puberté précoce occasionnés; alors qu'au contraire, les tératomes d'abord, les sarcomes et les gliomes ensuite, se traduisent volontiers par un pareil syndrome.

Ces résultats confirment la macrogénitosomie précoce comme un syndrome de localisation et non de sécrétion et nous amènent maintenant à considérer la fréquence des cas publiés de pinéalomes à traduction clinique d'hypogonadisme, et plus généralement, de panhypopituitarisme.

PINEALOMES ET INSUFFISANCE ANTE-HYPOPHYSAIRE

On a d'abord prétendu que l'insuffisance anté-hypophysaire était exceptionnelle au cours de l'évolution des pinéalomes, et sans doute influencé par la disposition symétrique de l'épiphyse et de l'hypophyse, on s'est plu à opposer l'infantilisme hypophysaire, au syndrome de macrogénitosomie précoce d'origine épiphysaire.

Depuis le premier cas, étudié par KLAPOTH en 1921, de pinéalome se traduisant cliniquement par un syndrome d'insuffisance hypophysaire, plusieurs observations similaires ont été décrites.

Nous étudierons dans un premier temps, les observations que nous avons pu recueillir et où il est fait mention d'un syndrome d'hypopituitarisme antérieur global, pour aborder dans un second temps, celles où le syndrome d'hypopituitarisme est dissocié.

LE SYNDROME D'HYPOPITUITARISME ANTERIEUR GLOBAL DANS LES PINEALOMES

Tel que nous l'avons décrit dans notre observation, un tel syndrome reste rare. Il peut cependant exister à tous les degrés, allant du simple hypopituitarisme antérieur, à la cachexie hypophysaire du syndrome de SIMMONDS.

Les premiers cas en ont été rapportés par HORRAX et FAILEY avec trois malades, et par BAUDOIN avec un malade. Dans tous les cas, les auteurs ont retrouvé un diabète insipide, et à l'autopsie, une tumeur contenant des plages pinéalomateuses, et atteignant la région indibulo-tubérienne.

Pour notre part nous avons pu recueillir dans la littérature 1 cas de syndrome de SIMMONDS d'origine pinéalomateuse, et 4 cas d'insuffisance hypophysaire globale d'origine également épiphysaire. Nous estimons enfin que l'ensemble des observations mondiales publiées sur ce sujet ne doit pas dépasser le chiffre trente.

OBSERVATION N° I

- K.F.... 14 ans 9 mois. Hospitalisé en Mars 1958 au "HOKKAIDO UNIVERSITY HOSPITAL (Japon).

Antécédents d'anorexie et de perte de poids.

Deux mois avant l'hospitalisation, le malade présente des migraines, accompagnées de nausées et vomissements. Tous ces symptômes s'accroissent sévèrement, et sont bientôt accompagnés par de la frilosité, des étourdissements, et une diplopie qui s'installe trois semaines avant l'hospitalisation.

Lors de l'hospitalisation: le poids est tombé à 19 kgs pour une taille de 1,27 m et l'aspect général est celui d'un vieil homme: la peau est sèche, ridée, avec une fine desquamation. Les cheveux et les sourcils sont rares. Enfin, il n'est pas fait mention de diabète insipide

T.A. = 11/7

Le B.W. est négatif, et un test de THORN à l'A.C.T.H. n'est pas perturbé.

Un ionogramme montre cependant un net déficit de la fonction surrénale:

Na sérique = 129 meq/litre

K. sérique = 4,05 meq/litre

Ca sérique = 5 meq/litre

Protéines sériques = 74 g/l {albumine = 44 g o/oo
 {globulines:
 { α 1 = 4,2 o/oo
 { α 2 = 8
 { β = 7
 { γ = 10

glycémie = 0,75 g

Le déficit surrénal, l'hypoglycémie et des signes clini-

ques évidents d'hypothyroïdie, orientent vers une altération de la fonction hypophysaire.

Celle-ci est objectivée par des radios de la selle turcique, qui révèlent des dimensions relativement faibles : 8,5 mm x 7 mm (normalement : 11 mm x 9 mm).

Après un traitement symptomatique de sept mois, une nouvelle aggravation se produit, nécessitant la réhospitalisation. Le poids est de 16,5 Kg, l'allure est celle d'un vieillard et l'apathie est intense.

La mort survient dans la cachexie compliquée de pneumonie.

Le poids est alors de 14 Kg.

Le syndrome de SIMMONDS est confirmé par l'étude des différents organes qui tous, sauf le cerveau, présentent une atrophie marquée.

	Taille en Cm	Poids	Coeur	Rate	Thymus	Poumons G D		Surrénales G D		Foie	Pancréas	Thyroïde	Testicules G D	
malade	127	14,5	55g	2g	15g	60	65	2g	1,5	450	20	6g	1,7	1,9
sujet normal	153	45	180	31	127	123	117	5	5	1000	63	19	7,5	8,2

L'examen anatomo-pathologique montra qu'il s'agissait d'un pinéaloctome diffus péri-ventriculaire, mais respectant l'épiphyse.

Signalons enfin, que 2 observations semblables ont été signalées au Japon par KAWABUCHI en 1955 et YOSHIYUKI en 1958. Il ne nous a pas été possible d'étudier en détail ces deux observations.

OBSERVATION N° 2 (RATHER et COLL. 1955)

Chez un adulte de 22 ans, un tableau d'infantilisme génital fait pratiquer un bilan endocrinien qui montre un métabolisme basal abaissé de 12,5 %; les 17 cétostéroïdes urinaires sont à 2,3 mg/24 heures.

Il existe un diabète insipide.

En outre, la présence d'une hémianopsie bi-temporale, et un élargissement de la selle turcique fait décider d'une radiothérapie hypophysaire: le diabète insipide disparaît; mais au bout de quelque temps, les 17 céto-stéroïdes s'effondrent, à 1,25 mg/24 heures et le malade meurt dans un tableau d'hypertension intra-crânienne et d'hypernatrémie.

L'examen anatomo-pathologique montra qu'il s'agissait d'un pinéalocytome, s'étendant du chiasma aux corps mamillaires. Là encore, l'épiphyse était normale. L'hypophyse antérieure possédait des cellules peu granuleuses. Dans la thyroïde, les cellules bordant les acini étaient aplaties, et dans les glandes surrénales, les zones fasciculées et réticulée étaient atrophiées. En ce qui concerne les testicules, leur étude montra des tubules aux parois épaissies et hyalinisées, une absence de cellules interstitielles. Les vésicules séminales étaient atrophiques.

OBSERVATION N° 3 (KAWAI 1958)

Un homme de 22 ans, asthénique et hypotendu vient consulter pour une perte de la libido.

L'examen clinique révèle une pilosité très hypogonadique, quoique les organes génitaux aient une taille normale.

Un diabète insipide est également constaté, ayant entraîné une perte de poids de 22 Kg en 2 ans (chute de 66 à 37,5 Kg pour une taille de 1,63 m). La "dessiccation" pour employer le terme des auteurs, paraît avoir atteint une intensité extraordinaire: la peau est sèche et parcheminée comme celle d'un vieillard, la salivation et la sudation sont pratiquement inexistantes.

Le sodium sérique est élevé à 156 meq. et le malade n'a pas soif.

Un bilan endocrinien montre en outre, une chute des 17 céto-stéroïdes à 0,7 mg par 24 heures. Le métabolisme basal est abaissé de 32 %; le test de Robinson est positif.

La radio de la selle turcique est normale.

Un syndrome de PARINAUD s'installe alors.

Le malade meurt 6 mois après son hospitalisation, dans un tableau d'hypertension intra-crânienne qui s'était installé progressivement.

Il s'agissait ici, d'une tumeur de nature histologique mixte: pinéalomateuse et tératomateuse, remplissant le 3° ventricule, écrasant l'hypophyse, détruisant les noyaux supra-optiques et paraventriculaires, et s'infiltrant en arrière, de part et d'autre de l'aqueduc de SYLVIUS. L'examen anatomique des différentes glandes endocriniennes, les montre toutes atrophiées.

OBSERVATION N° 4 (VITALYOS et COLL. 1960)

Un malade de 20 ans présente un aspect eunuchoïde et hypothyroïdien. Le poids est de 64 Kg pour 1,74 m.

Par contre, le métabolisme basal est abaissé de 20 %, et la courbe d'hyperglycémie provoquée est aplatie.

Il s'y associe en outre un diabète insipide, mais seule, l'apparition d'un syndrome de PARINAUD et d'un oedème papillaire, attire l'attention vers la région pinéale.

La selle turcique est radiologiquement normale.

Le décès intervient dans un tableau d'hypertension intra-crânienne.

L'examen anatomo-pathologique montra qu'il s'agissait d'un pinéalome se prolongeant dans le 3° ventricule, et qui, d'autre part, était facteur d'hydrocéphalie par compression de l'aqueduc de SYLVIUS. L'hypophyse paraissait normale, mais le pancréas, les cortico-surrénales et les testicules étaient diminués de volume (Pour les surrénales, la zone glomérulaire était la moins atteinte, et pour les testicules, il existait une fibrose diffuse avec dégénérescence de l'épithélium).

LES SYNDROMES D'HYPOPITUITARISME ANTERIEUR DISSOCIES DANS LES PINEALOMES

En définitive, ce chapitre se réduit essentiellement au problème des hypogonadismes isolés, observés dans certains cas de pinéalome. Les syndromes d'hypogénitalisme sont en effet les seuls que nous ayons pu retrouver à l'état isolé au cours de telles tumeurs, et inversement ils étaient constamment présents lorsque le syndrome d'hypopituitarisme antérieur n'était pas au complet.

KITAY et ALTSCHULE(1954) en ont colligés 30 cas, dont la répartition en fonction de l'âge s'établit comme suit :

7 cas entre 11 et 15 ans
 11 cas entre 16 et 20 ans
 6 cas entre 21 et 25 ans
 2 cas entre 26 et 30 ans
 2 cas entre 31 et 35 ans
 2 cas au-delà de 36 ans.

Le sexe masculin est le seul atteint dans cette statistique qui englobe l'ensemble des tumeurs pinéales; mais un pinéalome vrai semble responsable d'un tel syndrome dans 67 % des cas, et une tumeur épiphysaire non pinéalomateuse responsable de 33 % des cas seulement.

Pour notre part, nous avons retrouvé dans la littérature récente, 15 cas de tumeurs pinéales, dont 4 seulement intéressant le sexe féminin, et se traduisant cliniquement par un syndrome d'hypogénitalisme dans les deux sexes.

Dans 4 cas, le diagnostic histologique n'a pas été vérifié. Par contre, il s'agissait dans les 11 autres cas, de pinéalommes authentiques: 10 pinéalocytomes et 1 pinéaloblastome.

ANNEE	AUTEURS	SEXE	AGE	MODE DE DEBUT	Signes d'H.I.C.	Signes OCULAIRES	Signes CEREBELLEUX	DIABETE INSIPIDE
1953	POURSINES	M	12	diabète insipide	+	S.de PARINAUD	+	+
	GARCIN LEBEAU ALAJOUANINE	M M M F						
1950	CHEGUILLAUME	M	20	céphalées	+	- PARINAUD - inégalité pupillaire - diplopie	+	+
	MASSEBOEUF MAZARS HURT	M	13			- PARINAUD - oedème papillaire - Paralysie des III et VI	+	+
1951	HOUDARD et coll.	M	19			- PARINAUD - oedème papillaire	+	
1952	DAVID	M	17	Hémiplégie gauche H.I.C.	+	- PARINAUD - Argyll Robertson - oedème papillaire - mydriase - paralysie de l'accomodation		
1952	DAVID	M	15					
1952	DAVID	F	16					+
1956	GRUNER	M M M F	15 15 15 15					
1956	DAVID	F	10	diabète insipide		Mydriase gauche Exophtalmie		+

ANNEE	AUTEURS	Pilosité	SEXUALITE O.G.E	TROUBLES DIVERS	HISTOLOGIE	Vérification anatomique ou évolution ENVAHISSEMENT
1953	POURSINES	absente	infantiles	Parésie des M.I. et du bras droit cachexie	pinéaloctome	Tumeur gélatineuse envahissant le chiasma et les parois du 3 ^e ventricule et sa partie postérieure
	GARCIN LEBEAU ALAJOUANINE	absente absente absente	infantiles infantiles infantiles infantiles	gigantisme eunuchoides	pinéalome en mosaïque	pinéale trigone parois du 3 ^e ventricule Septum - tuber lobe postérieur
1950	CHEGUILLAUME	infantile	infantiles			
	MASSEBOEUF MAZARS HURT	absente	atrophies		pinéaloctome	pinéale, chiasma corps genouillés infundibulum et hypophyse
1951	HOUDARD et coll.	absente	infantiles	troubles méningés dosage des 17C.S.=1,6mg/24h. Glycémie = 1,02	Tumeur de la région pinéale probable récidivant et métastasant (région chiasmatique) au bout de 3 ans.	
1952	DAVID	infantile	infantiles		Tumeur de la région pinéale diagnostiquée cliniquement. Bons résultats de la radiothérapie après 10 ans d'évolution.	
1952	DAVID	absente	infantiles		suivi jusqu'à 16 ans. Pas d'apparition des caractères sexuels secondaires.	
1952	DAVID	infantile	infantiles		pinéalome	pinéale. Hypothalamus avec compression de ses parois
1956	GRUNER	infantile	infantiles	gigantisme eunuchoides	3 pinéaloctomes 1 pinéaloblastome	- pinéale - parois 3 ^e ventricule - tuber - trigone
1956	DAVID	infantile	infantiles	paraplégie flasque par métastase cérébrale. -17 C.S. urinaires=24mg/24h 17 OH = 1 mg	pinéaloctome	



ESSAIS D'INTERPRETATION

Avant toute interprétation des syndromes d'insuffisance anté-hypophysaire que nous avons pu observer lors de certains cas de pinéalomes vrais, qui sont les seuls à présenter un intérêt physiopathologique, nous devons réaliser une mise au point des données physiologiques modernes de l'épiphyse, qui jusqu'à ces dernières années sont demeurées en pleine incertitude.

Les constatations exposées par ST.M. MILCOU en 1957, dans son ouvrage "Epifiza Glanda Endocrina "; celles plus récentes encore, rapportées au colloque de Clermont-Ferrand en Mai 1962, nous aideront à préciser la physiologie de cette glande. Nous nous efforcerons dans ce rappel physiologique de faire la part entre les connaissances acquises et de valeur irréfutable, et les données parfois contradictoires ne pouvant actuellement donner lieu qu'à des hypothèses.

LA PHYSIOLOGIE DE L'ÉPIPHYSE

Une série d'aspects évolutifs, et les résultats expérimentaux de la pinéalectomie ou de l'hyperpinéalisation, ont mis en discussion le rôle endocrinien de l'épiphyse limité à la période de l'enfance. C'est ainsi que ST.M. MILCOU a observé chez des individus de plus de 70 ans, un parenchyme pinéal actif. Enfin, la captation de phosphore radioactif par l'épiphyse dépasse en intensité celle des autres organes; et d'autres substances (glycogène, acides ribo et thymonucléïques, phosphatases acides ou alcalines, déshydrogénase succinique....) trahissent l'existence d'un métabolisme actif....

Nous nous bornerons dans ce chapitre à établir un bilan de la conception physiologique moderne de l'épiphyse telle que nous permet de la concevoir l'étude de l'apinéalisme et de l'hyperpinéalisme expérimental.

L'APINEALISME EXPERIMENTAL

FOA, le premier en 1912, parvint à montrer chez l'oiseau que l'ablation de la glande pinéale entraîne une puberté précoce. Depuis, les physiologistes ont recherché les conséquences de l'épiphyssectomie. L'unanimité est cependant loin d'être réalisée sur ce sujet.

Les premières expériences de pinéalectomie, effectuées de 1912 à 1930, mirent en évidence une exagération de la croissance. Mais l'analyse de ces expériences montra la coïncidence de ce phénomène avec l'accélération de la maturité sexuelle, dont on connaît bien le rôle stimulateur anabolique des hormones à faible dose.

Action de la pinéalectomie sur les gonades

Chez le rat et le poulet, FOA montra que la pinéalectomie entraîne un développement sexuel précoce, avec augmentation du rapport entre le poids des testicules et le poids du corps.

Actuellement, ces résultats sont confirmés par la plupart des auteurs, et récemment par PATAY, DU CHALARD, IZAWA, TRAINA, NEGRI et MARCONI, THIEBLOT et SIMONET. Ces deux derniers auteurs, opérant sur le rat impubère, constatent une hypertrophie des testicules, des vésicules séminales, de la prostate, avec un effet maximum du 35° au 45° jour après l'intervention. Cette action disparaît à peu près complètement vers le 90° jour. L'étude histologique du testicule montre en outre une spermatogénèse précoce chez les animaux opérés.

Chez la femelle :

La majorité des résultats expérimentaux ont été obtenus sur la ratte; URECHIA et GREGORIU ont été les premiers à signaler une augmentation du poids de l'ovaire après pinéalectomie. Les résultats de CLEMENTE, YOKOO, ZOJA, THIEBLOT, SIMONET, MELIK et SEGAL, abondent dans le même sens. Enfin, cette hypertrophie ovarienne s'accompagne de modifications utérines et vaginales, témoins de l'hypersécrétion hormonale consécutive.

Action de la pinéalectomie sur la fonction gonadotrope hypophysaire.

URECHIA et GREGORIU ont constaté une hypertrophie de l'hypophyse après pinéalectomie, avec augmentation du nombre des cellules éosinophiles aux dépens des cellules chromophobes.

Inversement, MILCOU, après hypophysectomie, constate au niveau de l'épiphyse une hypertrophie cellulaire associée à une hypochromie des noyaux et à une augmentation de la colloïde in-

terstitielle: ce qui est encore un argument en faveur de l'interdépendance entre ces deux glandes.

Mais la pinéalectomie est également suivie d'une série de modifications dans le reste du système endocrinien. En particulier, chez le chien hypophysectomisé dans un premier temps, l'épiphysysectomie entraîne une notable diminution de l'aldostérone dans les heures qui suivent l'intervention (FARREL et TAYLOR - 1962).

Action de la pinéalectomie sur la thyroïde, les parathyroïdes, le thymus et le pancréas.

Les réactions sont beaucoup moins nettes et contradictoires, ne permettant aucune conclusion. En ce qui concerne la thyroïde, il existerait un triple système "feed-back" pour la régulation de son activité: hypophyse-glande thyroïde; hypophyse-glande thyroïde-noyaux paraventriculaires; hypophyse-glande thyroïde-système habenculo-épiphysaire. Le noyau paraventriculaire serait le centre de contrôle, de régulation et de coordination de l'activité corrélative de la glande thyroïde, de l'hypophyse et de la glande pinéale (M.R. MILINE). C'est ce qui explique la fréquence de la dissociation des réponses entre les hormones gonadiques et thyroïdiennes après pinéalectomie.

Par contre, les modifications métaboliques sont mieux établies. On peut retenir en particulier, une glycémie augmentée de 20-25 %, la hausse du phosphore total dans les organes, l'augmentation de l'acide ribonucléique et de l'excrétion d'azote urinaire et d'alantoïne, la réduction du Ca et du Mg dans le tissu cérébral.

Le syndrome d'hyperpinéalisme expérimental et clinique

Selon P.I. PARHON et MARBURG, le syndrome clinique serait caractérisé par l'hypoplasie de l'appareil génital, le faible déve-

loppement des caractères sexuels secondaires, le retard ou même l'absence de puberté, avec des caractères eunucoïdes, et une tendance à l'obésité. PENDE a accordé une valeur indicatrice d'hyperpinéalisme à la calcification de la pinéale.

Cependant, du point de vue clinique, le syndrome d'hyperépiphysie est insuffisamment élaboré, et la détermination des hormones épiphysaires dans l'urine, ou l'élaboration de certaines épreuves d'hyperépiphysie pourrait aider à son éclaircissement.

Le syndrome expérimental, tel qu'il est réalisé par l'administration d'extraits épiphysaires et d'implants, nous amène à discerner les effets endocriniens et pharmacodynamiques de l'hyperpinéalisation provoquée. Alors que le problème du développement somatique après administration d'extraits épiphysaires, reste à élucider, les modifications du tractus génital ont été les mieux étudiées car ce sont les plus caractéristiques.

Là encore, l'ensemble des recherches effectuées durant une période d'environ 40 ans, arrive à la conclusion d'un antagonisme épiphyso-hypophysaire sur les organes génitaux. ENGEL et ROWNTREE militent en faveur de cette thèse, en faisant remarquer que c'est au moment de la puberté que l'épiphyse régresse, alors que la fonction gonado-trophique se développe au maximum.

THIEBLOT et LE BARS, expérimentant dans des conditions rigoureuses, sur des animaux jeunes, au seuil de la puberté, arrivent à la conclusion formelle que l'épiphyse possède une action inhibitrice sur le développement des testicules. Pour ST.M. MILCOU, le mécanisme en serait l'inhibition, par l'hormone épiphysaire, des centres sous-corticaux excito-sécréteurs hypophysaires, et des synapses neuro-hormonales gonadiques.

Dans des recherches toutes récentes, A. MOSZKOWSKA, expérimentant sur le cobaye et la ratte, confirme l'existence de cet antagonisme épiphyso-hypophysaire. Chez le cobaye, les extraits épiphysaires empêchent la puberté, la croissance des follicules,

l'hypertrophie compensatrice consécutive à la castration unilatérale, et la formation du corps jaune. Chez la ratte, ils retardent la date de l'ouverture vaginale et du premier oestrus, et entravent l'installation de l'oestrus permanent chez les animaux exposés à la lumière constante.

Tous ces phénomènes peuvent être imputables, soit à l'action directe des principes épiphysaires sur le parenchyme génital, soit à leur action antagoniste au niveau de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Mais une très ingénieuse série d'expériences, employant la culture des organes embryonnaires, la greffe de l'antéhypophyse sur l'ovaire de ratte impubère et l'incubation d'organes, en milieux synthétiques, ont été reprises et améliorées par Mme MOSZKOWSKA. Nous ne pouvons rentrer dans le détail de ces très intéressantes expériences, qui sortent du cadre de notre étude. Sachons cependant qu'elles prouvent de façon irréfutable, l'antagonisme épiphyso-hypophysaire en ce qui concerne la fonction gonadique, et que l'action inhibitrice de l'épiphyse s'effectue directement au niveau de l'anté-hypophyse.

Les modifications thyroïdiennes sous l'influence de l'hyperépiphysie sont encore peu éclaircies. Cependant, là encore, les recherches expérimentales semblent prouver une action antagoniste entre l'épiphyse et la glande thyroïde. Ceci est d'ailleurs confirmé en clinique par les résultats favorables obtenus en administrant des extraits épiphysaires aux hyperthyroïdiens. Là aussi, d'après ce que l'on sait de l'antagonisme épiphyso-gonadique, il est permis de penser que cet antagonisme pourrait être réalisé directement au niveau du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les modifications métaboliques consécutives à l'hyperpinéalisation provoquée, sont constituées par une hypoglycémie, dont la chute atteint environ 23 %; par une sensibilité anormale à l'insuline, par une hausse du glycogène musculaire et par une réduction

du glycogène hépatique. Ces actions du type insulinique sont expliquées par l'action freinatrice sur le complexe diencéphalo-hypophysaire dont la sécrétion en S.T.H. d'une part et en A.C.T.H. d'autre part, se trouve diminuée.

Conclusion

On peut prétendre que l'endocrinie de l'épiphyse est actuellement certaine, comme l'ont démontrée de façon éclatante, les récents travaux repris et améliorés par Mme MOSZKOWSKA. Le problème qui se pose actuellement est celui de l'unicité ou de la pluralité hormonale épiphysaire.

Divers extraits protidiques obtenus par hydrolyse ont été réalisés par ENGEL, FISCHER, MILCOU, BROUHA, THIEBLOT et MOSZKOWSKA.

Seul jusqu'à maintenant, a pu être isolé et synthétisé le 1-méthyl-5-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydrocarboline, issu de l'épiphyse, et stimulant la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénal.

ESSAIS D'INTERPRETATION DES SYNDROMES D'HYPOPITUITARISME ANTERIEUR GLOBAL CONSECUTIFS A CERTAINS CAS DE PINEALOME

En face de tels syndromes, deux pathogénies peuvent être discutées: ou bien l'hypophyse antérieure seule est en cause, que l'insuffisance de sa sécrétion soit due à l'atteinte des centres de commande hypothalamiques ou à l'hydrocéphalie interne; ou bien il s'agit d'un syndrome d'hyperendocrinie épiphysaire, comme le laisserait suggérer l'expérimentation animale.

Comment peut-on en particulier, à la lumière des observations que nous a fournies la littérature, expliquer le syndrome d'hypopituitarisme antérieur global que nous avons pu observer chez l'enfant H.... Gilbert ?

Dans les 4 observations similaires que nous avons étudiées, la preuve anatomique de l'envahissement tumoral hypothalamo-hypophysaire était présente, et à chaque fois le pinéalome avait envahi la région hypothalamique, l'infundibulum et le plancher du 3° ventricule: ce qui explique le syndrome d'hypopituitarisme concomitant à l'évolution même de ces pinéalomes. Dans 3 de ces 4 observations, la glande pinéale elle même était indemne: ce qui prouve que la cachexie du syndrome de SIMMONDS ne saurait être considérée, comme l'a prétendu MARBURG, comme une manifestation de l'apinéalisme pur; surtout lorsque l'on sait que, inversement, la cachexie fait défaut dans un grand nombre d'observations de tumeurs pinéales où les éléments normaux de l'épiphyse ont été détruits.

D'autre part, un diabète insipide est présent dans 3 de ces 4 observations ainsi que dans l'observation de TALBOT et NATHAN; et là encore, son apparition dans la scène clinique est contingente de l'apparition des autres troubles endocriniens d'insuffisance

anté-hypophysaire. Ceci pourrait s'expliquer par le voisinage immédiat des superstructures anté et post-hypophysaires, dans l'hypothalamus, et qui fait que lorsqu'une invasion tumorale détruit les noyaux hypothalamiques de commande anté hypophysaire, les noyaux supra-optiques de commande post-hypophysaire ont également beaucoup de chances d'être détruits, comme le prouve dans notre observation, la négativité de l'épreuve à la nicotine de GATES et GARROD.

De plus, le diabète insipide n'a jamais été retrouvé chez l'animal lors des expériences d'hyper ou d'hypopinéalisme. Son existence dans l'observation qui nous occupe ne saurait donc être rattachée à un trouble quelconque de l'endocrinie épiphysaire. Tout au plus, nous avons vu que dans certains cas (MAHAİM), l'hypertension intra-crânienne, en provoquant une dilatation du 3^o ventricule, était susceptible à elle seule d'entraîner des désordres diencéphaliques, et en particulier un diabète insipide. Mais nous devons penser, avec HORRAX et BAILEY que si une telle pathogénie existe, elle n'en reste pas moins exceptionnelle, puisque toutes les hypertensions intra-crâniennes sont loin de se traduire par un tel syndrome. Et il y a là encore dans nos observations, un désaccord profond entre la fréquence et l'intensité du diabète insipide d'une part, et la relative modicité du syndrome d'hypertension intra-crânienne.

Enfin, dans l'observation de H... Gilbert en particulier, nous avons vu que la décompression des ventricules par incision de la lame sus-optique n'avait entraîné aucune modification du diabète insipide; ce qui nous permet ici de rejeter catégoriquement l'H.I.C. dans la genèse du diabète insipide.

Conclusion :

La similarité clinique entre notre observation personnelle et celles que nous avons pu recueillir dans la littérature, où un examen anatomo-pathologique prouva que le syndrome d'insuffisance

anté-hypophysaire était du à un envahissement tumoral de l'hypothalamus et de l'infundibulum, et la présence dans toutes ces observations d'un diabète insipide que l'on ne peut expliquer autrement que par un envahissement tumoral, nous amène à rejeter l'hypothèse d'une hyperendocrinie épiphysaire dans la constitution d'un tel syndrome d'insuffisance anté-hypophysaire.

On voit donc que des syndromes voisins de ceux observés au cours de l'évolution des tumeurs hypophysaires peuvent être diagnostiqués. La parallélisme se poursuit lorsque l'on considère la plus ou moins longue précession des signes endocriniens sur les signes tumoraux. L'absence de déformation de la région sellaire sur les radiographies simples, est un élément de différenciation important.

ESSAIS D'INTERPRETATION DES HYPOGONADISMES ISOLES AU COURS DES PINEALOMES

Ce problème est devenu beaucoup plus difficile, depuis que la physiologie nous a prouvé l'existence d'une sécrétion hormonale épiphysaire, et dont l'antagonisme avec les gonadostimulines hypophysaires est actuellement l'élément le mieux connu.

Dans les hypopituitarismes antérieurs globaux, nous avons vu que le déficit endocrinien ne pouvait être mis que sur le compte d'une atteinte tumorale des centres de commande hypothalamiques, sans éliminer pour autant de façon formelle l'existence contingente d'une hyper-endocrinie épiphysaire, dont les effets seraient en quelque sorte "masqués" par les conséquences de la destruction hypophysaire tumorale.

Dans le cas des hypogonadismes isolés survenant au cours de l'évolution des pinéalomes, nous ne disposons plus du même faisceau d'arguments.

Le diabète insipide en particulier n'est présent que dans 5 cas sur les 16 observations que nous avons pu recueillir à ce sujet. L'envahissement tumoral hypothalamique expliquerait bien un déficit polyendocrinien, maintenant que l'on sait que les centres hypothalamiques sécrètent des substances capables de stimuler la production des différentes stimulines par l'anté-hypophyse. Inversement, on conçoit moins bien pourquoi cet envahissement tumoral serait capable d'atteindre aussi fréquemment et avec une telle prédilection, un seul de ces centres hypothalamiques: celui qui commande la sécrétion des gonado-stimulines....

Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut à

priori éliminer un phénomène d'hyperendocrinie épiphysaire dans la genèse de ces hypogonadismes isolés survenant au cours des pinéalomes.

Par contre, deux autres hypothèses pathogéniques méritent d'être discutées, car toutes deux reposent sur des arguments précis.

1) Hypothèse d'un trouble de la réceptivité d'origine hypothalamique (M. DAVID; E. BERNARD-WEIL).

Cette hypothèse repose sur une observation de GLEGHORN (1939).

Un homme de 23 ans présente un aspect eunuchoïde par ses proportions (168 cm de taille pour un poids de 43 kg), par une pilosité de type féminin, avec absence de pilosité faciale et présence d'une chevelure fine et abondante.

L'examen des organes génitaux montre des testicules hypotrophiques (taille d'une petite bille). La verge est de taille normale. On sait enfin qu'à l'âge de 17 ans, les testicules avaient un volume normal. Mais la pilosité n'aurait jamais été plus fournie...

Certains signes attirent alors l'attention sur la région diencéphalique: somnolence, boulimie, ainsi que déviation de l'instinct sexuel.

Il existe enfin un syndrome oculaire constitué par un pseudo signe d'ARGYLL-ROBERTSON.

A l'autopsie, on découvrit une tumeur de 4,5 x 2 cm, envahissant le tronc cérébral et l'hypothalamus, et en continuité avec une glande épiphysaire augmentée de volume. Il s'agissait d'un pinéalome typique, avec histologiquement un aspect en mosaïque. L'hypophyse était petite (0,4 g) mais sans grandes anomalies histologiques.

Enfin l'examen des tractus génital montra des aspects en apparence contradictoires: la prostate, les vésicules séminales et l'épididyme étaient normaux, mais les testicules avaient des parois épaissies et hyalinisées, avec disparition de l'épithélium germinatif et présence de quelques cellules de SERTOLI, contrastant avec une hyperplasie leydigienne.

Ce tableau histologique ne correspond pas à un hypogonadisme d'origine anté-hypophysaire, et serait compatible avec ce que M. DAVID a appelé un trouble de la réceptivité testiculaire d'ori-

gine hypothalamique. Un dosage de F.S.H. se serait peut-être révélé augmenté.

Enfin , la caractère acquis de ce syndrome apporte un intérêt supplémentaire à cette observation.

2) Les pinéalomes ectopiques :

En 1944, D. RUSSEL montra la coexistence fréquente d'une épiphyse normale et de "Pinéalomes ectopiques", croissant à différents endroits du diencéphale et du mésencéphale.

Depuis, la notion de "pinéalome ectopique" s'est trouvée renforcée par plusieurs observations; mais on n'a jamais la certitude absolue que l'épiphyse est intacte et n'a pas envoyé "d'emboli" métastasant vers l'hypothalamus ou d'autres régions. Cependant, dans les rares observations où une étude anatomique très complète conclut à l'absence de toute cellule tumorale dans la glande pinéale, on pourrait admettre l'existence de cellules pluripotentielles dans l'épendyme ventriculaire, reproduisant les étapes de l'histogénèse embryonnaire de la glande pinéale.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que les pinéalomes ectopiques siègent dans une zone allant du chisma au 4° ventricule, à proximité ou sur la ligne médiane. Les deux types extrêmes offrent un intérêt tout particulier :

1) Clinique : car ces malades sont toujours opérés du fait de la méconnaissance du diagnostic.

2) Histologique: car il s'agit le plus souvent de pinéa-locytomes.

3) Théorique et physiopathologique : puisque leurs effets ne peuvent souvent être rapportés à l'atteinte d'une aire hypothalamique.

En revanche, les pinéalomes du 3° ventricule se comportent comme les autres tumeurs du 3° ventricule, et sont en général des tératomes, quoique les pinéalomes proprement dits ne soient pas

exceptionnels dans cette localisation.

Les pinéalomes chiasmatiques ont une symptomatologie décrite par KAGEYAMA (1961) à propos de ces 3 cas personnels et de 30 observations de la littérature, dont celles de HORRAX et WYATT (1947). Ils surviennent entre 10 et 25 ans. Diabète insipide et baisse de l'acuité visuelle avec atrophie optique en sont les premiers signes. On peut également observer des nanismes avant l'âge de la puberté, et des hypogonadismes plus tard. Le syndrome d'hyper-tension intra-crânienne est le plus souvent absent. Evidemment, la présence en particulier d'une hémianopsie bitemporale fera avant tout penser à des affections bien différentes: crâniopharyngiome-adénome - gliome du chiasma....

L'observation de M. DAVID est particulièrement intéressante à consulter à ce sujet.

C.... Marie-Thérèse. Agée de 10 ans est hospitalisée le 25 Avril 1956 pour diabète insipide (l'enfant boit et urine environ 5 à 6 litres par jour) et installation d'une symptomatologie oculaire bilatérale: mydriase à gauche et diminution des réflexes photomoteurs, parésie des mouvements du globe en dehors et en haut.

L'exploration chirurgicale montra qu'il s'agissait d'un pinéalome typique (pinéaloctome).

Une radiothérapie par or radioactif in situ, est alors instituée, amenant une régression des troubles.

En 1957 l'enfant présente une paraplégie avec abolition des réflexes par métastase médullaire.

Après radiothérapie lombaire, une exophtalmie apparaît en 1959, avec baisse de l'acuité visuelle.

Un bilan est pratiqué en Janvier 1961: l'enfant est alors âgée de 15 ans, mais l'aspect général est celui d'une fillette de 11 ans environ.

Elle mesure 1,38 m et pèse 35 kg. La pilosité pubienne est très faible et les seins peu développés.

Le bilan humoral s'établit ainsi:

- 17 cétostéroïdes = 2 mg/24 h.
- 17 O.H.C.S. = 1 mg/24 h.
- Phosphorémie = 37 mg o/oo
- Cholestérol = 1,59 g o/oo

En résumé : il s'agit d'un pinéaloctome ectopique du chiasma, métastasant au niveau de la moelle dorso-lombaire puis de l'orbite gauche. Bonne action de l'implantation d'or radioactif dans la tumeur primitive, puis de la radiothérapie dans les autres localisations. Infantilisme génital et statural, dont il est difficile de trancher entre une origine tumorale et une origine radiothérapique

Quant aux pinéalomes de la fosse postérieure, la littérature en compte environ 10 cas. Leur étude présente un intérêt surtout chirurgical. L'absence de symptomatologie endocrinienne dans tous ces cas, est un argument sérieux contre les fonctions hormonales du pinéalome.

Certains de ces "pinéalomes ectopiques" enfin, peuvent avoir une évolution inversée par rapport aux tumeurs d'origine proprement épiphysaire. L'observation de POURSINES, ALLIEZ, ROGER et CARCASSONNE, où l'évolution d'un pinéalome typique s'est faite dans le sens antéro-postérieur, avec début par un diabète insipide, et terminaison par un syndrome de la calotte pédonculaire est intéressante à étudier à ce sujet.

P... Jean Paul, âgé de 12 ans, est hospitalisé en neuro-chirurgie le 14 Janvier 1953.

Dans les antécédents personnels, on retrouve un diabète insipide (polyurie et polydipsie d'intensité moyenne) remontant à l'âge de 4 ans.

A l'âge de 10 ans, l'enfant est hospitalisé pour une infection intestinale accompagnée de cachexie intense. La radio du crâne était alors normale.

A l'âge de 11 ans, l'apparition progressive de céphalées, d'une anorexie et d'un ralentissement intellectuel avec inactivité motrice, font pratiquer un électro-encéphalogramme qui montre des signes de souffrance sous-corticale, probablement diencéphalique.

L'ensemble de ces troubles se précise peu à peu, mais l'examen oculaire reste normal.

Lors de l'hospitalisation, la tête est plus volumineuse que la normale.

Du point de vue oculaire, on note un strabisme interne de l'O.G. et un léger nystagmus horizontal spontané dans le regard à gauche. Le regard est en outre limité vers le haut et il existe

un syndrome de PARINAUD. La convergence est difficile. Enfin il existe une mydriase.

L'examen neurologique objective une raideur de la nuque et du tronc. Il existe une paraparésie des 2 membres inférieurs et du bras droit, avec un syndrome pyramidal des membres inférieurs (signes de BABINSKI et d'OPPENHEIM bilatéraux), et un syndrome cérébelleux du membre supérieur droit (dysmétrie et adiadococcinésie). L'hémi-face gauche est en outre le siège d'une légère hypotonie.

L'examen radiologique du crâne retrouve les signes d'hypertension intra-crânienne, avec empreintes digitiformes, disjonction des sutures et une selle turcique augmentée de volume.

Devant cette symptomatologie tumorale, associant aux signes classiques d'hypertension intra-crânienne, un syndrome de PARINAUD et de la cachexie, le diagnostic de pinéalome est établi.

Le malade meurt après une semaine d'hospitalisation.

La vérification anatomique de la région hypothalamique ne montre ni arachnoïdite, ni adhérences. Le cerveau est "tendu", et l'infundibulo-tuber fait fortement saillie. Une substance gélatineuse entoure le chiasma. La tumeur infiltre les parois du 3^e ventricule, les débordant en avant et en arrière.

A l'examen histologique, il existe une association de cellules polyédriques (par pression réciproque), à noyaux volumineux et inégaux; et d'un petit nombre de cellules lymphocytoïdes: le tout est caractéristique de "pinéalome".

Discussion :

L'intérêt de cette observation résulte de l'évolution inversée par rapport aux autres tumeurs pinéales. Le début s'est effectué par l'infundibulo-tuber, et l'évolution s'est faite dans le sens d'une extension épiphysaire terminale.

Il fait souligner de plus

- 1) La longueur de l'évolution (début par diabète insipide à 4 ans, puis cachexie à 10 ans)
- 2) L'évolution secondaire vers un tableau caractéristique d'une tumeur de la partie postérieure du 3^e ventricule (Signe de PARINAUD - Troubles du sommeil, symptomatologie cérébelleuse).

Cette observation semble confirmer l'hypothèse de D. RUSSEL, concernant les tumeurs de la région du 3^e ventricule, à type histologique de pinéalome; il s'agirait en fait de tumeurs

ayant la valeur histopathologique de tératome, et qui de ce fait, peuvent prendre naissance en dehors de la région pinéale proprement dite.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif

La rareté des pinéalomes par rapport à l'ensemble des tumeurs susceptibles d'intéresser le diencéphale et le mésencéphale, le polymorphisme extrême de ces tumeurs qui, nous l'avons vu, peuvent donner des syndromes exactement opposés comme la macrogénitosomie précoce et l'infantilisme génital, et surtout, la fréquence chez l'enfant du crânipharyngiome dont la symptomatologie peut être très voisine de celle du pinéalome, font que sauf cas évidents, le diagnostic de pinéalome n'est pratiquement jamais évoqué avant un stade avancé de la maladie. Mais le début habituellement insidieux et progressif de la maladie, le caractère négatif des troubles endocriniens, lorsqu'il s'agit d'une forme se traduisant cliniquement par un syndrome d'insuffisance hypophysaire (ralentissement de la croissance; retard pubertaire); de même que dans le domaine de la séméiologie tumorale, les difficultés éprouvées par l'enfant, à extérioriser correctement un trouble visuel ou des céphalées vagues, rendent compte du retard apporté au diagnostic sur le début clinique.

Les éléments qui nous paraissent les plus utiles à établir le diagnostic positif sont:

1°) Une étude neurologique soigneuse

C'est ainsi qu'en présence d'un syndrome de PARINAUD associé à des manifestations d'hypertension intra-crânienne, le diagnostic de tumeur hypophysaire est quasi certain.

L'hypertension intra-crânienne isolée est un tableau fréquemment observé dont le diagnostic étiologique ne peut reposer que sur des examens complémentaires.

.Quant aux autres manifestations, cérébelleuses, psychiques, méningées, elles posent une quantité de problèmes, habituellement non résolus avant l'apparition des signes précédents.

2°) Une étude radiologique précise, comportant un examen du crâne standard, face et profil, et des examens spéciaux employant des procédés de contraste.

L'examen standard montrera des signes d'hypertension intra-crânienne avec empreintes digitales, amincissement de la paroi crânienne, décalcification de la région sellaire, disjonction des sutures et à un degré plus avancé : selle turcique déformée, avec un plancher plus ou moins enfoncé dans le sinus sphénoïdal, clinoides amincies ou partiellement enfoncées.

Les clichés de profil objectiveront dans la majorité des cas, une calcification de l'épiphyse, qui ne saurait être considérée comme pathognomonique d'une tumeur pinéale après l'âge de 8 ans tant que son diamètre reste inférieur à 8 mm. Cependant, surtout chez l'individu jeune, cette calcification pinéale apportera un argument supplémentaire en faveur d'un pinéalome. De plus, les modifications mesurées avec la méthode de DELMAS-MARSALET contribueront à orienter le diagnostic vers une tumeur cérébrale, sans préjuger pour celà, du type histologique, de l'emplacement et du volume de cette tumeur.

Les examens spéciaux employant des procédés de contraste:

La pneumoencéphalographie recherchera un déplacement du bord postérieur du 3° ventricule vers l'avant, décrivant une concavité postérieure assez nette et entraînant une disparition du récessus ~~sous~~ pinéal. Le 3° ventricule est souvent dilaté et la calcification de la pinéale semble se trouver au centre de la masse tumorale telle qu'elle peut être délimitée par le bord postérieur du 3° ventricule et le segment initial de l'aqueduc.

L'iodoventriculographie peut éventuellement apporter une

plus grande précision dans l'étude de la régularité des contours ventriculaires.

Signalons enfin que l'artériographie vertébrale a été elle aussi pratiquée dans un cas vérifié de pinéalome. Elle montre un élargissement des courbes des artères choroïdiennes postérieures médianes qui semblent être déplacées vers l'arrière.

Le bilan endocrinien enfin, avec la recherche d'un syndrome de macrogénitosomie précoce, ou au contraire, d'un syndrome d'insuffisance hypophysaire, globale ou dissociée, et atteignant alors principalement les glandes sexuelles, peut contribuer à orienter le diagnostic.

Mais c'est surtout l'isolement du ou des "principes pinéaux" éventuellement responsables des troubles endocriniens, qui pourrait à l'avenir permettre d'assurer un diagnostic précoce, puisque les troubles endocriniens sont très souvent les premiers à ouvrir la scène clinique.

Diagnostic différentiel

Le syndrome de PARINAUD associé à des manifestations d'hypertension intra-crânienne peut exceptionnellement être provoqué par des néoformations du splénium, du corps calleux ou des tubercules quadrijumeaux.

La présence de troubles cérébelleux et oculo-pupillaires sans que soient constatés des signes d'hypertension intra-crânienne, la notion d'épisodes régressifs qui ne sont pas exceptionnels dans l'histoire de la maladie, expliquent la confusion qui a parfois été faite avec la sclérose en plaque (ANDUZE-ACHER 1954).

Mais il faut reconnaître que le diagnostic de la nature de la tumeur en cause est pratiquement impossible si cette tumeur est de siège essentiellement épiphysaire. En effet des tumeurs

variées, autres que les pinéalomes vrais, comme les gliomes, les tératomes ou les sarcomes peuvent se développer dans les endroits les plus variés, et accidentellement au niveau de la glande pinéale.

Le problème est encore plus compliqué lorsqu'il s'agit de pinéalomes ectopiques. Les localisations hypotalamiques, en particulier, relativement fréquentes puisque la littérature en compte environ 30 cas, font évoquer des affections très différentes. C'est ainsi que chez l'enfant de moins de 15 ans, un syndrome d'hypertension intra-crânienne associé à un retard de croissance, à un hypogonadisme, à une altération du champ visuel (surtout s'il s'agit d'une hémianopsie bitemporale) fera évoquer avant tout un crâniopharyngiome (thèse de Mme PELLET), et à un degré moindre à une adénome chromophobe; ce dernier se rencontrant beaucoup plus rarement avant l'âge de 15 ans, mais donnant lieu, lui aussi, chez l'enfant, à une séméiologie particulière faite avant tout de nanisme hypophysaire et d'impubérisme hypogonadotrophinurique (thèse de SCHERRER-1961).

Les autres diagnostics seront beaucoup plus rarement évoqués lors des atteintes diencéphalo-hypophysaires :

Les autres tumeurs sellaires :

- Les tumeurs malignes de la loge hypophysaire: d'authenticité discutable dans leur forme primitive, réalisant en principe d'intenses et précoces destructions des parois sellaires et des formations voisines, et l'apparition d'un voile du sinus sphénoïdal.
- Les abcès de l'hypophyse.

Les tumeurs para-sellaires.

- Anévrismes carotidiens, diagnostiqués par l'artériographie.
- Méningiomes.

Les tumeurs supra-sellaires:

- Gliomes de l'hypothalamus

- Hamartomes du tuber-cinéreum ou des tubercules mamillaires.
- Sclérose tubéreuse.

Les tumeurs pré-sellaires :

- Gliome opto-chiasmatique, surtout avec rétrécissement concentrique du champ visuel; selle turcique en oméga, et envahissement précoce des 2 canaux optiques.
- Méningiome; épithélioma éthmoïdal.

Les tumeurs rétro-sellaires enfin :

- Chordomes souvent calcifiés, neurinomes des nerfs de la base, astrocytomes infiltrant l'hypothalamus antérieur, fermant la selle par refoulement vers l'avant de la paroi postérieure.

Ces différents diagnostics sont habituellement des diagnostics d'intervention et d'anatomie pathologique.

Signalons enfin, que le pinéalome de la fosse postérieure, dont il existe une dizaine de cas, ne comporte pas de symptomatologie endocrinienne, et pour eux également, le diagnostic est toujours post-opératoire.

EVOLUTION DES TUMEURS PINEALES

Nous devons l'envisager sur le plan du développement local, et sur celui des greffes métastatiques.

Evolution locale :

Localement, l'extension tumorale crée un syndrome d'hypertension intra-crânienne dans la genèse duquel intervient surtout l'hydrocéphalie interne. L'évolution de ce tableau clinique, en particulier les risques d'engagement en l'absence de geste thérapeutique, n'offre aucun caractère particulier.

Evolution à distance :

Un autre mode extensif fait gagner à la tumeur des régions éloignées de l'épiphyse; mais il peut alors être difficile de distinguer le développement tumoral et les greffes métastatiques.

A ce point de vue, la nature histologique de la tumeur ne paraît pas jouer un rôle déterminant. C'est ainsi que TOMPKINS (1950) sur 13 cas de tumeur pinéale signale deux cas de métastase: l'un est un tératocarcinome, l'autre un pinéalome typique. MAHAIM (1953) rapporte 4 cas de métastase au cours d'un tératome, de 3 pinéalomes, et d'un médulloblastome pinéal. Dans la publication de FOWLER, ce sont 3 pinéalomes qui donnent lieu à des localisations métastatiques.

On peut donc admettre que la plupart des tumeurs de l'épiphyse peuvent métastaser, avec cette nuance que les greffes à distance des "tératomes" se font toujours par l'intermédiaire de plages pinéalomateuses. Ainsi, WALTON (1949) montre qu'un tératome typique de la pinéale métastase dans l'hypothalamus sous la forme d'un croissant tératoïde, avec des aires pinéalomateuses; JONES

(1960) constate qu'à côté d'un volumineux tératome de la partie postérieure du 3^e ventricule, il existe une infiltration pinéalomateuse du tuber et de la post-hypophyse.

Les localisations des métastases sont bien connues, grâce aux travaux de HORRAX et BAILEY (1925) de RUSSEL et SACHS (1943). Elles siègent volontiers dans l'hypothalamus: de la région chiasmatische jusqu'aux tubercules mamillaires, en passant par l'infundibulo-tuber; occupant tout ou partie de ces territoires. Elles peuvent être franchement intraventriculaires ou diffuses dans les régions périventriculaires; se localiser dans le thalamus, le fornix, la région septale ou au niveau du cervelet. Dans tous les cas, il peut être difficile d'affirmer l'existence de la greffe métastatique si ces proliférations sont, à l'autopsie, en contact avec la tumeur primitive.

Il n'est pas non plus aisé de déterminer dans certains cas, quelle était la tumeur primitive: dans l'observation de POURSI-NES et COLL.(1956) l'affection débute par un diabète insipide pour se terminer par un syndrome de la calotte pédonculaire, après quelques mois d'évolution; dans celle de KAWAI (1958) l'atteinte neuro post-hypophysaire précède de deux ans celle d'autres structures diencéphalo-hypophysaires, alors qu'il faut attendre six mois encore devant l'apparition de l'hydrocéphalie interne par obstruction de l'acqueducs de SYLVIUS.

Le mécanisme d'apparition des métastases, en dehors de l'extension directe, est celui d'un essaimage par le liquide céphalo-rachidien. En effet, la glande épiphysaire se trouve en contact étroit avec le système ventriculaire, et au milieu d'un carrefour important sous-arachnoïdien. C'est pourquoi les tumeurs siégeant à son niveau ont toutes facilités pour emprunter ces voies de transit vers les territoires d'élection: hypothalamiques ou médullaires. Il semble même que des fragments importants peuvent se détacher d'une tumeur molle faisant saillie au milieu du 3^e ventricule, et continuer à se développer sur le plancher de cette cavité (CUNEO-1960).

La réalité du passage par les liquides ventriculaires et sous-arachnoïdiens est attestée par la découverte de cellules anormales à l'examen du L.C.R., et par l'existence de formes méningées.

TRAITEMENT

Le traitement chirurgical direct.

Il ne paraît indiqué que dans quelques cas particuliers, lorsqu'on se trouve en présence d'une tumeur bien limitée, susceptible d'une extirpation chirurgicale; et seuls les examens neuro-radiologiques peuvent éventuellement nous renseigner à ce sujet.

Mais il s'agit le plus souvent de tumeurs infiltrantes et profondes, cachées par les veines de GALIEN, et dont la situation explique la mortalité effroyable de ce type d'intervention, d'ailleurs souvent bien sommaire par rapport à ses prétentions radicales. De plus, le pronostic à distance est de toute façon inchangé, voir même aggravé par la flambée métastatique qui peut survenir à la suite de ce geste opératoire. C'est pourquoi le traitement chirurgical direct a actuellement perdu beaucoup de ses indications.

La radiothérapie

En fait, on profitera de la grande radiosensibilité des pinéalomes, et c'est surtout contre une aggravation de l'oedème cérébral sous l'action des radiations que l'on s'efforcera de lutter.

On peut ainsi dans un premier temps, faire communiquer les liquides intraventriculaires sous pression avec les espaces sous-arachnoïdiens où ils subiront la réabsorption physiologique, soit en pratiquant comme dans notre observation une section de la lame sus-optique, soit en faisant communiquer ces deux compartiments par un drain en polythène, selon la technique de TORKILDSEN.

Une attitude nouvelle tenant compte des risques opératoires des interventions précédentes, préconise le recours au traitement hormonal anti-oedémateux (BERNARD-WEIL, DAVID et PERTUISSET-1961), basé sur une analyse des facteurs endocriniens (cortico-sur-

rénaux et post-hypophysaires) de l'hydratation cérébrale.

Quelle que soit la méthode adoptée, la radiothérapie peut être entreprise de deux façons:

La première est constituée par la classique source de rayonnement externe: bombe au cobalt en général, qui irradiera par plusieurs champs la région hypophysaire jusqu'à concurrence de 4 à 6.000 r-tumeur. La tendance actuelle, comme la préconise BACLESSE, est de limiter le champ d'irradiation, en débordant seulement d'un ou deux centimètres les contours de la tumeur, en permettant ainsi l'administration d'une dose plus concentrée et mieux supportée.

L'autre technique consiste à implanter au niveau de la tumeur des substances radioactives, selon les techniques stéréotaxiques (méthode de TALAIRACH).

L'yttrium 90, utilisé par HOLMGREN et NOTTER(1961) est une source de rayonnement bêta, donc nécrosant dans un rayon très limité, et facteur de sclérose de la région si les fragments sont implantés en grand nombre. Au contraire, l'or et l'iridium permettent de soumettre la tumeur à un rayonnement gamma bien étalé dans le temps, et dont la durée est fixée par les proportions relatives de ces deux corps dont les périodes sont différentes. D'après TALAIRACH, la dose totale ne doit pas être supérieure à 25 millicuries, quoique des doses supérieures aient été bien supportées (DAVID).

Le traitement endocrinien substitutif:

Si la thérapeutique anti-tumorale est susceptible dans une certaine mesure, de parer au moins dans l'immédiat au risque vital de la maladie, on ne peut guère attendre d'elle, en matière d'insuffisance endocrinienne par atteinte hypothalamo-hypophysaire, qu'une inefficacité totale, sinon une aggravation.

D'où la nécessité éventuelle d'un traitement substitutif adapté à chaque cas particulier en fonction de la clinique et des données biologiques, mais qui ne présente aucun caractère particulier par rapport aux traitements post-radiothérapiques ou chirurgicaux institués à la suite des tumeurs hypothalamo-hypophysaires. La fréquence de ces dernières par rapport aux tumeurs pinéales, a permis une plus ample expérience thérapeutique substitutive, et c'est à leur lumière que sera entrepris le traitement endocrinien substitutif après thérapeutique anti-tumorale au cours des pinéa-lomes.

Le traitement de l'insuffisance surrénale:

La particularité de l'insuffisance surrénale en cas de tumeur pinéale, ou d'expansion tumorale au niveau de l'hypothalamus postérieur, devrait être représentée par la plus grande fréquence d'un hypo-aldostéronisme secondaire, devant conduire à adjoindre un traitement minéralocorticoïde par la D.O.C.A. ou l'aldostérone. En effet les travaux expérimentaux de FARREL et TAYLOR ont prouvé que l'épiphyse et le diencéphale postérieur constituent le centre de commande de la sécrétion d'aldostérone.

En fait, le traitement glucocorticoïde représente le médicament de base, soit par l'hydrocortisone, administrée par os dans les traitements d'entretien, à une posologie variant de 7 à 25 mg par jour; soit par la cortisone (10 à 30 mg par jour). Ces deux hormones ont de plus une petite action minéralocorticoïde susceptible d'équilibrer dans une certaine mesure le déficit en aldostérone, et à ce titre seront préférées à leurs dérivés déshydrogénés, type Prednisone.

L'A.C.T.H., surtout employé dans sa forme retard, (25 mg par semaine environ) préviendra l'atrophie surrénalienne.

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne :

Le risque d'aggravation du déficit surrénalien sous l'influence du traitement thyroïdien rend compte de l'extrême

prudence avec laquelle un tel traitement devra être introduit.

- Nécessité absolue d'une exploration surrénalienne préalable.
- Nécessité de faire procéder la mise en route du traitement thyroïdien d'une préparation corticothérapique pendant 1 à 2 mois.
- Nécessité de n'employer que des doses faibles, progressives et toujours associées à la corticothérapie.

L'extrait thyroïdien total, d'action plus étalée et sans doute plus complète que la thyroxine, possède actuellement la préférence des pédiatres.

Le traitement de l'insuffisance génitale :

Chez le garçon :

La testostérone entraîne l'apparition des phénomènes pubertaires (modification de la voix, pilosité sexuelle, développement des organes génitaux externes)

A cette action strictement génitale, s'ajoute une importante action sur l'état général: prise de poids, développement musculaire, et surtout: action sur la croissance, qui est rapide les 6 premiers mois du traitement (1,5 à 2 cm par mois) puis s'atténue ensuite et finalement s'éteint complètement avec la soudure des cartilages de conjugaison.

Chez la fille :

Les oestrogènes provoquent le développement des organes génitaux externes et des seins; administrés cycliquement, avec ou sans traitement progestéronique conjoint, ils permettent de plus, l'établissement de la menstruation.

Ils accélèrent également la maturation osseuse, mais n'occasionnent aucune poussée de croissance; ils sont enfin strictement inefficaces sur le développement de la pilosité sexuelle. D'où la nécessité d'un traitement androgénique conjoint, à doses cependant plus faibles que chez le garçon.

Le traitement du retard de croissance :

En dehors de l'androgénothérapie, le seul traitement du nanisme hypophysaire est actuellement représenté par l'hormone de croissance d'origine humaine. Mais nous rappellerons :

- 1) Ses difficultés d'obtention: la seule possibilité actuelle est représentée par l'extraction de G.H. à partir d'hypophyses humaines prélevées sur des cadavres (LI et PAPKOFF-RABEN-GEMZELL).
- 2) L'excellence des résultats: BERNHEIM, FRANCOIS et BERTRAND, les premiers en France, obtinrent à l'aide d'un matériel préparé par GEMZELL, une croissance de 2 cms par mois, avec des doses de 2,5 mg par jour.

Résultats

A l'appui de ces indications thérapeutiques, on peut citer la statistique de CUMIUS (Novembre 1960).

13 malades ont été traités par l'extirpation directe: 12 sont morts dans les huit premiers jours. Le seul survivant se portait bien, 19 ans après l'extirpation d'un oligodendrogliome pinéal.

Les interventions visant à "shunter" le liquide céphalo-rachidien lors des hydrocéphalies, ont fait tomber cette mortalité à 5 %. La radiothérapie associée permet alors d'obtenir une survie de 5 ans dans 60 % des cas.

Seul un diagnostic étiologique précoce, pourra dans l'avenir, permettre de prolonger l'existence de ces malades, bien que l'évolution des pinéaumes vrais reste toujours fatale à plus ou moins brève échéance.

CONCLUSION

Nous rapportons dans ce travail, l'observation d'un sujet, de sexe masculin, âgé de 15 ans, et présentant un pinéalome à forme d'insuffisance hypophysaire globale. Les explorations cliniques et biologiques peuvent en effet mettre en évidence, associés à un syndrome d'hypertension intra-crânienne :

- 1) Un diabète insipide vrai .
- 2) Un arrêt de croissance.
- 3) Une insuffisance gonadique, cortico-surrénalienne, et thyroïdienne.

L'étude de la littérature ne nous a permis de retrouver qu'un nombre limité d'observations comparables, avec insuffisance anté-hypophysaire globale, et a confirmé la notion admise, que les tumeurs de la glande pinéale s'expriment le plus souvent par un syndrome de macrogénitosomie précoce ou de diabète insipide isolé.

Les pinéalomes à forme d'insuffisance antéhypophysaire sont assez malaisés à reconnaître, et leur diagnostic demande discussion avec les autres tumeurs de la région diencéphalo-hypophysaire: en particulier, les "crâniopharyngiomes", beaucoup plus fréquents chez l'enfant. Ce diagnostic peut être appuyé sur la constatation de signes neurologiques tumoraux propres, et dont les plus importants sont le syndrome oculo-moteur de type PARINAUD, et le syndrome cérébello vestibulaire. La présence de calcifications pinéales ne présente une valeur séméiologique qu'avant l'âge de 8 ans, et

au-delà de cet âge à condition que le diamètre des calcifications soit supérieur à 7 mm.

Malgré les progrès thérapeutiques tenant aux précisions apportées par les études endocriniennes, aux possibilités chirurgicales et radiothérapiques, le pronostic de ces tumeurs reste très grave.

La physiopathologie des troubles endocriniens prête encore à discussion: envahissement tumoral des formations hypothalamiques ou sécrétion de principes hormonaux antagonistes des hormones hypophysaires ?

Le Président de la Thèse :
Pr. MONNET

Vu et permis d'imprimer

5 MAI 1964

VU, le Doyen :

J. F. CIER.

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHSLOUGH, J.- BRIHAYE, A.- DEREYMAETER, A.- HOFFMANN, G.- THIRY, S.
Les tumeurs supra-tentorielles de l'enfance.
Acta Pediatrica Belgica vol.14- Fas.2- 1960, p.57
- BERTRAND, J.- OLLAGNON, C.-
Exploration hypophyso-surrénalienne chez l'enfant.
Le test à la Métopyrone - LYON - 1963, p: 35-56
- BRET, A. - LEGROS, R.- L'épiphyse.
Presse médicale 1959 , T.67- p.13
- BRUNET, P. - Glande pinéale et gonades.
La presse médicale 1964, T. 62 p.862.
- CHEGUILLAUME Jean - Traitement radiologique des pinéalomes.
Thèse 1954.
- CUMINS, F.M. et COLL.- Neurology- Novembre 1960: 1031-36
- CUNEO, H.M.-Ectopic Pinealomus
J. Neurosurg. 17: 161-5
- DAVID, M.- BERNARD-WEILL et DILENGE, D.
Les tumeurs de la glande pinéale.
Annales d'endocrinologie 1963- T 24- n°2, p.287-327
- DEWART, L.- Réflexions sur 2 cas de tumeurs épiphysaires.
Acta Neurologica et psychiatrica Belgica p.713-24
(Bruxelles) aug.58
- DOMINGUEZ, A.- Teratoma of the pineal region.
Rev.lat.Amer-Ana.pat. 4 : 69-77, Jan.Dec.60 (sp.)
- DRAKE, R.C.-Ectopic pinealoma
Neurology 5: 518-519 - Juillet 1955
- GABRIELLE, P.- Les pinéalomes - Thèse 1936
- GLOBUS - Pinealoma - Ach.Pathol.1941 - 552
- GRUNER, J. -Sur la pathologie de la glande pinéale.
Revue Neurologique.Paris 1955,93,n°1- p: 150-160
- HEON, M. - SCOVILLE, W.B.- Pinéalome ectopique.
Etude de deux cas inusités.
LAVAL MEDICAL, Québec.Nov.1958,26,n°4 p:567-576

- HORRAX, G. -Treatment of tumors in the pineal body.
Archives of Neurology and Psychiatry (Chicago). August
1950, 64, n°2 p: 227-242
- IGARI, S.- YAMAGATA- OGATA, S.- SUZUKI, K.- SASAKI, T.- IGUECHI, K.-
A clinical and pathological study of two cases of
pineal tumor, with a review of the litteratures.
FUKISHIMA Méd. J.
II: 343-61, Juin 61 (Jap.)
- ISAAC, W.M.- "Hormones" of the pineal gland.
Cleveland clin. Quart. 29: 76-80 - April 1962
- KAGEYAMA, N.- KIKUCHI, N.- SUZUKI, Y.- Brain diseases, With special
reference to brain neoplasms. Clin. Surg. (Tokyo)
17: 407-12, Juin '62 (Jap.)
- KAGEYAMA, N.- BELSKY, R.- Ectopic pinealoma in the chiasma region.
Neurology. Minneapolis. April 1961; II, n°4, part. 1,
p: 318-327
- KAWAI, G. -Pinealomatous teratoma with varied interesting clinical
symptomes: 1) diabètes insipidus; 2) panhypopituitarism;
3) hypernatremia and hyperchloremia; pseudo Argyll
Robertson pupil.; 5) Parinaud's syndrome. A case report.
Folia Psychiatrica et neurologica Japonica, Niigata-
Mars 1958, 11, n°4 - p: 347-363
- KENNEDY, A.- KILSHAW, D.- REID, N.C.- TAYLOR, W.H.- Pineal enlargement,
with hypernatremia, hypokaliemic alkalosis and thyro-
toxicosis.
Brit. Med. J.- Sept. 1962. 5.305 : 641-4
- KHELIMISKU, A.M.- Tumors of the pineal gland with endocrine disorder
Probl. Endokr. Gormonoter (Russie) 8: 108-12, Mars-April
1962
- KRABBE, Kh -The pineal gland- Anatomy and histology in relation to
its supposed function- World Neurol. 2: 94-102 Feb. 61 (Fr)
- KUNICKI, A.- Operative experience in eight cases of pineal tumor.
Bull. pol. Med. Sci. Hist. 5: 17-22, Janv. 1962
- LEPINTRE, J.- Pinéalomes.
Journées pédiatriques-1956 - Paris- Hôpital des Enfants
malades- p: 195-204.
- LEY, R.A - Tumeurs de la pinéale.
J. Belge Neurol. 25, 695-; 1925

- LOKEN, A.C.-On the relation of atypical pinealoma to teratoid tumors. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, 1957, 40, n°5 p: 417-424
- LOPEZ PORRUA, J.M et PINERO CARRION, A.
Clinica y tratamiento de los tumores pineales. Observaciones personales-Revista Espanola de Oto-Neuro-Oftalmologia y neurocirugia- Valence- Juillet-Août 1955, 12,14, n°80, p: 216-229
- LUDWIG, M -La glande pinéale calcifiée dans les affections du cerveau . Thèse - Bordeaux, 1958
- MAHAIM, Ch.-Les tumeurs pinéales et leurs formes malignes avec métastases spinales.
Archives Suisses de Neurologie et de Psychiatrie(Zurich) 1953; 71, n° 1/2 p: 154-188
- MASSEBOEUF, A- MAZARS, G.- HURT, R.- Pineal tumor involving simultaneously the pineal body and optic tract.
Neurochirurgie-8 : 101-4, Janv.-Mars 1962
- MESSIMY, R.-ABOULKER, J.- DAVID, M.- A propos d'un cas de nystagmus retractorius observé au cours d'un pinéalome probable.
Considérations anatomo-cliniques et physio-pathologiques.
Revue Neurologique- Paris. Avril 1961; 104, n°4
p: 273-284
- MILCOU, S.M- PETREA, I.- Secretory characteristics of the pineal gland cells by the electron microscope.
Ann.Endocr.(Paris)- Nov.Dec. 1961, 22 : 902-11
- MILCOU, S.M-L'épiphyse, glande endocrine 1957
- MITSUNO, T.-Brain neoplasms.- Clin.Surg.(Tokyo)-Août 1962
17 : 769-75
- MOSZKOWSKA, A.- Le rôle de l'épiphyse dans la fonction gonadotrope hypophysaire - Etude in vitro.
Journal de Physiologie(Paris) Mai-Juin 1959- 51 p:537-8
- MOSZKOWSKA, A.- Antagonisme épiphyso-hypophysaire.
Etude in vivo et in vitro, chez l'embryon de poulet.
Annales d'endocrinologie(Paris)- Janvier-Février 1958-
19; p: 69-79
- MOSZKOWSKA, A.- L'antagonisme épiphyso-hypophysaire. Etude in vitro par la méthode de E. WOLFF. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences-Paris -
Juillet 1956-24(3) - p: 315

- NICHOLSON, M.- Pinealoma with associated hypernatremia and symptoms of anorexia nervosa. Clinical Proceedings of the children's Hospital (Washington)-July 1957, 13 n°7 p: 133-145
- OMMURA, Y.- YOSHIOKA, H.- An autopsy case of periventricular diffuse pinealomatosis with clinical features of Simmond's syndrome. Acta Pathologica Japonica (Tokyo)-November 1960- 10 suppl p: 685-695
- OSIMA, B.- BIANCHINI, P.- Research on the endocrine function of the pineal gland- Farmaco (Sci.) Juin 1962 - 17 ; p:487-95
- PELLET, H -Les crâniopharyngiomes chez l'enfant- Thèse-Lyon 1961
- PENDE, N. -Inhibiting action of the pineal, on the hypothalamic centers: physiological and clinical applications. Folia Clin.Int.(Barcelone) Juin 1961-11; p : 308-10
- POURSINES, Y.- Tumeurs du 3^e ventricule à type histologique de pinéalome. Début par diabète insipide terminaison par un syndrome de la calotte pédonculaire. Revue Neurologique, Paris, Avril 1956-94, n°4 p: 353-356
- POUYANNE, L. et POUYANNES, H.- Tumeur du 3^e ventricule chez un enfant de 5 ans. Arch.Fr.de Ped. - T. VIII. n°6 1951 p: 683
- RABSON, S.M. et MENDENHALL, E.- Familial hypertrophy of the pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes mellitus. Report of 3 cases. American Journal of Clinical Pathology (Baltimore) March 1956 - 26, n°3 p: 283-290
- RATHER, L.J.-GREENSPAN, F.S. et JONES, H.- Parhypopituitarism due to ectopic pinealoma. A. Clinical pathological conference Stanford Medical Bulletin (San Francisco). February 1955- 13, n°1 p : 56-61
- REISS et COLL.- Action of pineal Extracts on the Gonads and their Fonctions . J.Endocrinol.1963, 27, 107
- RINGERTZ, N.- NORDENSTAM, H. et FLYNER, G.- Tumors of the pineal region. Journal of neuropathology and experimental neurology (Baltimore) October 1954, 13, n°4 p: 540-561
- ROF CARBALLO, J. et GARCIA GUERRA, E.V.- Pinealoma ectopico y diabetes insipida. Revista Iberica De Endocrinologica (Barcelone) Juillet-Août 1954- 1, n°4 p: 537-544

- ROMAGNY, G.-1939- Les tumeurs cérébrales chez l'enfant
Thèse 1939(Lyon)
- RUSSEL, D.S.- "Ectopic pinealoma", its Kinship to atypical teratoma
of the pineal gland - Report of a case
Journal of Pathology and Bacteriology(London) July 1954,
68 n°1 p: 125-129
- RUSSEL et SACHS- Pinealoma : a clinico pathologic study of seven
cases with a review of the litterature- Arch.Pathol.
1943-35 p: 893
- SACREZ, R.-TERRADE - Etude de 51 cas de néoformations cérébrales
observées de 1946 à 1960 à la clinique infantile uni-
versitaire de Strasbourg. 1961 - Pédiatrie - T. XVI
n°6 p:555
- SAINTON, P.- SIMONNET, H. et BROUHA, L.- Endocrinologie clinique,
thérapeutique et expérimentale, 3° ed.Paris, Masson, 1952
p : 818-835
- SARROUY, C.-LEGEAIS, G.- PIOTROWSKI, J.- Un cas de tumeur de la région
pinéale chez un enfant de 7 ans. Pédiatrie: 1961-16
p: 735-7
- SASANO, N.-2 Autopsy cases of pinealoma associated with Simmond's
syndrome.
GANN.JAPANESE JOURNAL of CANCER RESEARCH.
Tokyo 1956-47 n°3-4 December p: 738-741
- SCHERRER, M.- L'adénome chromophile de l'hypophyse chez l'enfant.
Thèse Lyon 1961
- SCHLESINGER, E.B.-TAVERAS, J.M.- CUMINS, F.M.- The management of
gliomas of the third ventricle and pinealomas.
Trans.Amer.Neurol.Ass.1960 - 82 p:227-9
- SIMONNET, H.- THIEBLOT, L.- MELIK, T.- SEGAL, V.- Nouvelles preuves
de l'endocrinie épiphysaire.
Acta Endocrinologica 1954-17(1-4) p: 402-13.
- SMITH, R.A.-Pineal tumors.
Univ.Mich.Med.Bull. 27 : 33-43 Jan-Feb. 1961
- SPENCE-ALLAN WILLIAM, Clinical endocrinology-New-York, Paul B.Hoeber
Medical Book Department of Harper and Brothers (1953)
Pineal body tumours p: 467-468
Diabète insipidus (pineal body) p: 94

- SUZUKI,J.- WADA,T.- KOWADA,M.- Clinical observations on tumors of the pineal region.
J.Neurosurgery- Juin 1962- 19 p: 441-445
 - TALBOL-Nathan,B.- Functional endocrinology from birth through adolescence - 1952-
Pituitary hypofunction + pinealome
p : 520-523 (1 cas)
 - TEICHMANN,G. et THORMANN, T.- Extrême kachexie- Simmondssche Kraukheit verursacht durch ein Pinealom.
Endokrinologie,Leipzig- Juillet 1956 - 33, n°5- 6
p: 328- 338
 - THIENLOT,L.- LE BARS,H.- La glande pinéale- Maloine - 1955
 - TRUNIGER,B. et KUENZLER,D. Chronische hyperosmolarität bei hypothalamus läsion-Zur Pathogenese des Diabetes insipidus hypersalaemicus occultus-Klinische Wochenschrift,
Berlin 1962 40, n°17 1 Septembre p: 872-878
 - UEKI,K. et SUGIYAMA,Y.- Medical treatments on pinealoma,especially with irradiation. Brain and Nerve, Tokyo- 1962, 14 Sept.
p: 767-771.
-

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
- Introduction	11
- Historique	15
- Plan d'étude	18
- La glande pinéale	
Rappel anatomique	20
" histologique	20
" embryologique	20
- Observation de l'enfant H--- Gilbert	25
- Fréquence des pinéalomes chez l'enfant	40
- Les différents types anatomiques de tumeurs pinéales	42
- Symptomatologie tumorale habituelle des pinéalomes	45
- Pinéalome et diabète insipide	49
- Pinéalome et macrogénitosomie précoce	54
- Pinéalome et insuffisance anté-hypophysaire	58
(observations)	
Insuffisance anté-hypophysaire globale.	59
" " " dissociée	65
- Essais d'interprétation	67
Physiologie de l'épiphyse	68
Insuffisance anté-hypophysaire globale.	74
" " " dissociée	
- Diagnostic	84
- Evolution des tumeurs pinéales	89
- Traitement	92
- Conclusion	97
- Bibliographie	99

